

ÜBER DIE AUSWIRKUNGEN
EINER LANGZEITTHERAPIE
MIT DEN ANTIHYPERTENSIVA
METOPROLOL UND HYDRALAZIN
AUF DEN HYPERTROPHIEGRAD,
DIE PASSIVE DEHNBARKEIT
UND DIE KONTRAKTILEN
EIGENSCHAFTEN
LINKSVENTRIKULÄREN MYOKARDS

Untersuchungen
an der spontan hypertensiven Ratte

Richard Ippisch

*Diss
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München,
Klinikum Großhadern

Direktor: Prof. Dr. G. Riecker

ÜBER DIE AUSWIRKUNGEN EINER LANGZEITTHERAPIE MIT DEN ANTIHYPERTENSIVA
METOPROLOL UND HYDRALAZIN AUF DEN HYPERTROPHIEGRAD, DIE PASSIVE
DEHNBARKEIT UND DIE KONTRAKTILEN EIGENSCHAFTEN LINKSVENTRIKULÄREN MYOKARDS

Untersuchungen an der spontan hypertensiven Ratte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Richard Ippisch

aus

Murnau

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E.E. Strauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Riecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.3. 1986

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I	EINLEITUNG.....1
II	METHODIK.....5
II-1.	Aufzucht und Therapie der Versuchstiere.....5
II-2.	Beschreibung der Versuchsanordnung.....6
	Anhang: 1. Funktionsprinzip der Meßwertgeber.....8
	2. Eigenfrequenz und Meßfrequenz.....9
	3. Eichung.....9
II-3.	Ablauf der Untersuchungen.....10
II-3.1.	Präparation des linksventrikulären Ratten-Papillarmuskels.....10
	Anhang: Kriterien zum Ausschluß eines Muskels von der Untersuchung.....11
II-3.2.	Durchführung der Messungen.....11
	1. Bestimmung der Vorlast bei L_{max}11
	2. Vorlast-Längen-Beziehung.....11
	3. Isometrische und isotonische Kontraktion bei L_{max}12
	4. Nachbelastete Kontraktion bei L_{max}12
	5. Makrofotografische Aufnahmen zur Bestimmung der Muskelmaße.....12
II-4.	Auswertung der Versuchsaufzeichnungen.....14
	1. Auswertung der Muskelaufnahmen, Berechnung von Muskel- länge und -durchmesser.....14
	2. Berechnung der Muskelruhespannung.....14
	3. Berechnung der "elastic stiffness"-Konstante.....14
	4. Auswertung der isometrischen und isotonischen Kontraktionen.....15
	5. Kraft-Geschwindigkeits Beziehungen.....15
II-5.	Statistik.....15
III	ERGEBNISSE.....17
III-1.	Fallzahlen.....17
III-2.	Meßparameter.....17
	1. Körpergewicht.....17
	2. Blutdruck.....20
	3. Ventrikelgewicht/Körpergewichts Relation.....20
	4. Muskelquerschnittsfläche.....20
	5. Ruhespannung.....20
	6. elastic stiffness Konstante.....24
	7. Parameter der isotonischen Kontraktion.....24
	8. Parameter der isometrischen Kontraktion.....24
	9. Kraft-Geschwindigkeits Beziehungen.....31

IV	DISKUSSION.....	32
IV-1.	Die antihypertensive Therapie mit Metoprolol und Hydralazin....	32
IV-2.	Der Modellhypertonus der spontan hypertensiven Ratte, Untersuchungen am isolierten Ratten-Papillarmuskel.....	34
IV-3.	Regression und Prävention der konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie.....	36
3.1.	Medikamentöse Drucksenkung und Regression der Hypertrophie bei der SHR.....	37
3.2.	Antihypertensive Therapie und Prävention der Hypertrophie bei der SHR.....	40
IV-4.	Die Entwicklung der myokardialen Steifigkeit im Rahmen einer konzentrischen Hypertrophie, Einfluss einer antihypertensiven Therapie.....	42
4.1.	Begriffsdefinitionen.....	44
4.2.	Das morphologisch-strukturelle Korrelat der myokardialen Steifigkeit.....	46
4.3.	Konzentrische Hypertrophie und Entwicklung der myokardialen Steifigkeit.....	48
4.3.1.	Klinische Studien.....	48
4.3.2.	Experimentell induzierte Druckbelastung.....	49
4.3.3.	Modell einer genetisch bedingten Hypertonie: die SHR.....	51
4.4.	Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung der myokardialen Steifigkeit.....	53
4.5.	Schlußfolgerungen.....	55
IV-5.	Die kontraktile Myokardfunktion im Rahmen einer konzentrischen Hypertrophie, Einfluss einer antihypertensiven Therapie.....	56
5.1.	Begriff der Kontraktilität.....	58
5.2.	Konzentrische Hypertrophie und myokardiale Kontraktilität.....	59
5.2.1.	Klinische Ergebnisse.....	59
5.2.2.	Experimentell induzierte Druckbelastung.....	60
5.2.3.	Untersuchungen am Tiermodell eines genetisch bedingten Hypertonus: Hämodynamik der SHR.....	62
5.2.4.	Untersuchungen am Tiermodell eines genetisch bedingten Hypertonus: isoliertes Myokard der SHR.....	63

5.3. Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung der myokardialen Kontraktilität.....	66
5.3.1. Myokardiale Kontraktilität und Regression der Druck-Hypertrophie durch antihypertensive Medikation.....	66
5.3.2. Myokardiale Kontraktilität und Prävention der konzentrischen Hypertrophie mittels drucksenkender Therapie.....	67
5.3.3. Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung der myokardialen Dysfunktion.....	70
5.4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlußfolgerungen.....	72
IV-6. Bemerkungen zur Methodik.....	74
6.1. Zur Sauerstoffversorgung isolierten Myokards per Diffusion....	74
6.2. Maximale isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit (V_{max}) und isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit bei maximaler Vorlast (dL/dt_{max}).....	75
ZUSAMMENFASSUNG.....	78
LITERATURVERZEICHNIS.....	80

I EINLEITUNG

In der Bundesrepublik Deutschland steht die Gruppe der Herz- und Kreislauferkrankungen an der Spitze der Todesursachen. Zahlreiche Untersuchungen belegen, daß einige definierbare Vorerkrankungen und -belastungen deutlich das Risiko erhöhen, an dem häufigsten Vertreter dieser Gruppe, der Koronarsklerose, zu erkranken. Zu den gravierendsten dieser Risikofaktoren zählt neben dem Rauchen, dem Diabetes mellitus und der Hypercholesterinämie vor allem auch die chronische Druckbelastung des linken Ventrikels.

Derzeit leiden in der Bundesrepublik mehr als 7 Millionen Menschen an chronisch erhöhtem arteriellen Blutdruck. Der Anteil der sogenannten "essentiellen Hypertonie", per Definition eine Form des Bluthochdrucks mit ungeklärter Ursache, beträgt ungefähr 70-90% (200, 226).

Kausal verantwortlich für die Morbidität und Mortalität der arteriellen Hypertonie sind in erster Linie hypertensive Gefäßveränderungen mit mikro- und makroangiopathischer Organbeteiligung von Cerebrum, Niere, Retina, Extremitäten und Herz.

Während die Makroangiopathie des Herzens den bekannten arteriosklerotischen Plaques der großen epikardialen Kranzarterien entspricht, soll die von Folkow (59) postulierte Mikroangiopathie auf einer druckinduzierten Hypertrophie der muskulären medialen Gefäßwandanteile beruhen. Diese strukturellen Veränderungen der intramuralen Widerstandsgefäße kommen als Ursache der von Strauer (224) gefundenen, bereits bei jugendlichen Hypertonikern eingeschränkten Koronarreserve in Betracht.

Neben diesen Vorgängen auf vaskulärer Ebene kommt es, in Abhängigkeit von Dauer und Ausmaß der Druckbelastung, zu einer konzentrischen Hypertrophie

des linken Ventrikels. Diese ist charakterisiert durch eine Zunahme der linksventrikulären Wanddicke auf Kosten des Herz-Binnenraums, d.h. einer Zunahme der Wandicken-Radius Relation. Die trotz Druckbelastung rechnerisch unveränderte Nachlast bzw. Wandspannung des linken Ventrikels ermöglicht den Auswurf eines normalen Herzzeitvolumen und einen pro Gewichtseinheit normalen Sauerstoffverbrauch.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es jedoch zu einer myokardialen Gefügeverschiebung und Dilatation des linken Ventrikels kommen, mit konsekutivem Anstieg von systolischer und diastolischer Wandspannung sowie des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Diese Faktoren prädisponieren zur späteren Myokardinsuffizienz und linksventrikulärem Pumpversagen.

Es ist unbekannt, welche Ursache der kardialen Dekompensation nach einer langen Phase der Kompensation zugrundeliegt. Möglicherweise kommt es ab einem bestimmten Hypertrophiegrad, z.B. der Überschreitung des kritischen Herzgewichts nach Linzbach (119,120), zu einem zunehmenden Mißverhältnis zwischen hypertrophierter Myokardmasse und dem sie versorgenden Koronararteriensystem, bzw. der nicht erweiterungsfähigen Koronarostien. Zusammen mit möglichen sklerotischen Veränderungen der Gefäße könnte dies zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Energiebedarf und damit zur Myokardischämie führen, welche möglicherweise die Grundlage der späteren Herzinsuffizienz darstellt. Die fortschreitende Dickenzunahme der einzelnen Muskelfasern verlängert zudem die Diffusionsstrecke zwischen den zuführenden Kapillaren und dem zentralen Anteil der Muskelzellen. Man nimmt an, daß nach Überschreiten eines bestimmten kritischen Abstandes eine ausreichende Versorgung zentraler Myofibrillen nicht mehr gewährleistet ist, so daß auch hierdurch eine myokardiale Funktionsabnahme sich erklären ließe.

Neuerdings postuliert Tarazi (27) als Ursache der Herzvergrößerung eine Abnahme der Ansprechbarkeit des hypertrophierten Myokards gegenüber

endogenen Katecholaminen. Kompensatorisch soll das Herz den Frank-Starling-Mechanismus vermehrt in Anspruch nehmen, um über eine Vorlasterhöhung bei funktioneller Dilatation ein normales Schlagvolumen auswerfen zu können (192,232).

Da aus den genannten Gründen die konzentrische Hypertrophie bei chronisch erhöhtem Blutdruck als potentielle Vorstufe einer späteren Herzinsuffizienz anzusehen ist, muß es das therapeutische Ziel sein, die Entwicklung einer Myokardhypertrophie zu verhindern, bzw. die möglichst frühzeitige Rückbildung einer bereits eingetretenen Hypertrophie zu erreichen, was einer kausalen Behandlung der prospektiven hypertensiven Herzkrankheit gleichkommt.

Für sekundäre Hypertrophieformen, wie sie z.B. bei Anämie, Hyperthyreose, künstlicher Aortenkonstriktion und renalem Hypertonus auftreten, konnte gezeigt werden, daß eine Beseitigung der auslösenden Faktoren zu einer vollständigen Regression der Myokardhypertrophie führt (13). Nachdem jedoch definitionsgemäß für die essentielle Hypertonie des Menschen ebenso wie für den genetisch determinierten Hypertonus der spontan hypertensiven Ratte keine auslösende Ursache bekannt ist, muß bei diesen Hochdruckformen eine mehr oder weniger unspezifische antihypertensive Therapie erfolgen. Jedoch zeigte sich, daß nicht jede antihypertensiv wirksame Therapie notwendigerweise eine Hypertrophieregression nach sich zog. Sen e.a. (204) fanden sogar eine Zunahme der linksventrikulären Myokardmasse nach Applikation drucksenkender Dosen von Minoxidil. Keine Unterschiede fanden sich nach einer, allerdings nur über 6 Wochen durchgeführten, Therapie mit Hydralazin (136), wohingegen eine antihypertensive Intervention mit alpha-Methyl-Dopa (198), Captopril (179), Guanethidin (180), Nifedipine (148) jeweils einen Rückgang der Myokardmasse zur Folge hatte (vergl. Abb. 4a). Eine Beherrschung der Druckhypertrophie setzt also voraus, daß die verwendete drucksenkende

Substanz keine zusätzliche Veränderung der Hemodynamik bewirkt, welche ihrerseits das Myokardwachstum stimuliert, wie z.B. eine Vorlasterhöhung durch Flüssigkeitsretention im Falle von Minoxidil und Guanethidin. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu überprüfen, ob eine frühzeitig einsetzende Langzeit-Therapie mit dem Vasodilatator Hydralazin, im Gegensatz zur unwirksamen kurzfristigen Medikation (176), eine Entwicklung der Myokardhypertrophie verhindern kann, und ob durch zusätzliche Gabe des Betarezeptorenblockers Metoprolol diesbezüglich sich ein additiver Effekt erreichen läßt, da hierdurch eine Kontrolle des unter Hydralazin-Monotherapie reflektorisch erhöhten adrenergen Antriebs auf das Herz als potentiellern Hypertrophiestimulus erreicht wird. Weiterhin stellten wir uns die Frage, welche Auswirkungen eine langfristige medikamentöse Blutdrucksenkung auf die Myokardfunktion zeigt, gemessen an mechanischen Kontraktions-Parametern und elastischen Dehnungseigenschaften linksventrikulärer Papillarmuskeln. Die Untersuchungen wurden an spontan hypertensiven Ratten durchgeführt.

II. METHODIK

II-1. Aufzucht und Therapie der Versuchstiere

Die unten beschriebenen Versuche wurden an frischen Herzmuskelpräparaten von spontan hypertensiven Ratten des Aoki/Okamoto Stammes (157) durchgeführt. 150 Tiere wurden im Alter von 4 Wochen randomisiert in 5 Gruppen aufgeteilt, und fortan in unterschiedlicher Weise mit den Medikamenten Metoprolol und Hydralazin behandelt, die den Tieren im Trinkwasser gelöst zugeführt wurden. Während der Behandlungsphase wurden alle Tiere in keimfreien Aufzuchteinheiten gehalten, um eine infektionsbedingte Reduktion der Tieranzahl soweit wie möglich zu verhindern. Die folgende Aufstellung zeigt die Pharmakonmenge im Trinkwasser jeder Gruppe, und die, aus der durchschnittlichen täglichen Trinkmenge errechnete, am Tag von einer Ratte aufgenommene Dosis der jeweiligen Medikamente:

Gruppe	Menge des Medikaments pro Liter Trinkwasser	pro Tag und Tier durchschnittlich aufgenommene Dosis
K	—	—
A	Hydralazin 300mg	15 mg/kg die
B	Metoprolol 1000mg	50 mg/kg die
C	Metoprolol 3500mg	175 mg/kg die
D	Metoprolol 1000mg + Hydralazin 300mg	50 mg/kg die + 15 mg/kg die

Die unter A,B und D angegebenen Dosierungen der verabreichten Medikamente waren in einem zuvor durchgeführten ähnlichen Versuchsansatz als in unterschiedlicher Weise drucksenkend ermittelt worden (144). Da sich herausstellte, daß die Dosierung von Metoprolol mit 50 mg/kg keine befriedigende Drucksenkung erlaubte, von anderen Autoren aber mit hohen Betablocker-Dosen eine Normalisierung des Blutdrucks erreicht wurde (127), behandelten wir die Gruppe C der Tiere mit einer vergleichbar hohen Menge von Metoprolol. Die vergleichsweise hohen Dosen bei der Ratte erklären sich mit der kurzen Halbwertszeit und der geringen Bioverfügbarkeit der Medikamente aufgrund des ausgeprägten "first-pass-effect" in der Rattenleber. Die letztendlich wirksamen Blutspiegel der Pharmaka entsprechen etwa der Höhe beim Menschen unter einer in der Klinik gebräuchlichen antihypertensiven Dosierung (11,20,122).

Nach einer Behandlungsdauer von 30 Wochen bzw. 60 Wochen wurden jeweils an einer Hälfte der Tiere die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen durchgeführt, es standen also pro Behandlungsgruppe und -zeitraum je n = 15 Tiere zur Verfügung. Die Medikation wurde fortgeführt und jeweils 2 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt, um eine weitgehende Elimination der Pharmaka aus dem untersuchten Gewebe zu gewährleisten.

Noch unter Medikation wurde eine Woche vor Beginn der Untersuchungen bei allen Tieren in leichter Äthernästhesie eine unblutige Blutdruckmessung nach der "tail-cuff"-Methode (172) durchgeführt.

II-2. Beschreibung der Versuchsanordnung

Die zur Untersuchung der isolierten Papillarmuskeln verwendete Apparatur setzt sich aus folgenden Einheiten zusammen (siehe Abb. 1):

1. Plexiglasskammer zur Aufnahme der modifizierten Krebs-Ringer-Lösung mit Führungsbohrungen für die Träger der Reizelektroden, sowie Hohlraum-Ummantelung mit Anschlüssen für kontinuierliche Heizperfusion. Die thermostatkontrollierte Temperatur der mittels Perfusionspumpe umgewälzten Heizflüssigkeit wurde an jedem Versuchstag so eingestellt (unterschiedliche Raumtemperatur), daß eine konstante Muskelbadtemperatur von 24°C gewährleistet war.

Zusammensetzung der verwendeten bikarbonatgepufferten Krebs-Ringer-Lösung:

Na ⁺	148,0 mmol/l
K ⁺	5,0 mmol/l
Ca ⁺⁺	2,5 mmol/l
Mg ⁺⁺	1,2 mmol/l
Cl ⁻	128,0 mmol/l
HCO ₃ ⁻	25,0 mmol/l
HPO ₄ ⁻⁻	1,2 mmol/l
Glucose	5,6 mmol/l

Zur Vermeidung eines Kontaminations-fördernden Milieus, erfolgte eine Trennung von Puffer und Glucose durch Herstellen zweier, erst zu Versuchsbeginn gemischter Stammlösungen. Diese wurden wöchentlich neu angesetzt und gekühlt aufbewahrt.

2. Regelbare Carbogenzuleitung mit ringförmigem, vielfach perforiertem Endstück für ständigen, kammerwandnahen Durchsatz der Badlösung.

3. Reizgenerator GRASS S 88

mit angeschlossenen Ag/AgCl-Reizelektroden auf Flexiglas-Trägern. Die Stimulation der Muskeln erfolgte mit Rechtecksimpulsen von 5 ms Dauer und einer Frequenz von 20/min. Um eine Inkonsistenz der rechteckförmigen Polarisierungsspannung durch Bildung einer Helmholtz'schen Doppelschicht zu vermeiden, (wie sie z.B. bei den häufig verwendeten Platin-Elektroden auftritt: 49) wurden eine Silberblech-Anode und ein Kathodenmaterial aus chloriertem Silberblech gewählt. Durchmesser und Abstand der beiden Elektroden betrugen jeweils 10 mm. Bei dieser Anordnung waren Spannungsamplituden zwischen 30 und 40 Volt erforderlich, um in der Badlösung den zum Erreichen der Muskel-Reizschwelle nötigen Stromfluss zu erzeugen. Die endgültige Impulsspannung wurde um 30% höher gewählt, um vollständige Rekrutierung der Fasern und damit maximale Antwort des Muskels zu erhalten ("supramaximale Reizung").

4. Kraftaufnehmersystem HEWLETT-PACKARD FTA-10-1

Technische Daten:

Meßbereich:	1 - 10 g
Nullpunktabweichung:	0,0025 cm/g

Hebelarm (Verhältnis 1:10)

Stop S1

Stop S2

WEG Aufnehmersystem

Reiz-
elektrode

Carbogen
Zuleitung

Ringer-
lösung

Last

Plexiglas-kammer
Hohlraum zur
Heizperfusion

SPANNUNGS
Aufnehmer
System

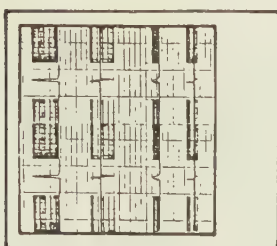
Reizgerät

TF-
Meßbrücke
WEG

Differenzier
Verstärker
WEG

Differenzier
Verstärker
SPANNUNG

TF-
Meßbrücke
SPANNUNG



Hebelschnellschreiber

Abbildung 1: Versuchsaufbau

Linearitätsabweichung: max. 0,2 %

Die Abdichtung der Kammer wurde mit Hilfe einer am Aufnehmerarm spannungsfrei befestigten dünnen Gummimembran erreicht.

Die unter Einsatz eines trägheitsfreien

SIEMENS UV-Aufzeichnungsgerätes gemessene Eigenfrequenz des Kraftaufnahme-Systems betrug 730 Hz und lag damit weit über dem Meßfrequenzbereich, der bei einer minimalen Spannungs-Anstiegs-Zeit von ca. 200 ms etwa 3 Hz beträgt (siehe Anhang 2).

5. Wegaufnehmer-System HOTTINGER-BALDWIN HEM Tr 8

Die Übertragung der Längenänderungen des Muskels geschah mit Hilfe eines Hebels aus Duralumin, der zur Reduktion des Eigengewichts mit Bohrungen versehen war (Gewicht insges.: 400 mg).

Über die Drehachse, fixiert in zwei Mikrokugellagern, war der Hebel mit einem Eisenblättchen gekoppelt, welches sich im Spalt einer mittennar verzapften Spule berührungsfrei bewegen konnte. Die dadurch induktiv gesteuerte Meßkette erlaubte die lineare Abbildung des effektiven Hebelwegs am Punkt der Muskelaufhängung, innerhalb eines Bereichs von ca. 1 mm (siehe Anhang 1).

Die beiden Arme des Übertragungshebels waren in einem Längenverhältnis von 1:10 ausgelegt. Der längere Arm war mit dem untersuchten Papillarmuskel per Drahtkonnektur verbunden (vergl. II-2.1.). Am kürzeren Arm konnte durch Anhängen einer Waagschale mit variabler Gewichtsauflage der Muskel unterschiedlich belastet werden.

Das Hebellängen-Verhältnis von 1:10 wurde gewählt, um

- a) am Aufnehmersystem die Längenänderungen des Muskels zu untersetzen (erweiterter linearer Meßbereich)
- b) das zusätzliche Trägheitsmoment der angehängten, bewegten Last zu verringern.

Bei einer maximal zu erwartenden Meßfrequenz von 2-3 Hz betrug die gemessene Eigenfrequenz des Wegaufnahmesystems 460 Hz (siehe Anhang 2)

Durch Adaptation geeigneter Stopvorrichtungen (Stop 1 und 2) konnte die Hebelbewegung in beide Richtungen blockiert werden. (Ermöglichung isotoner, isometrischer und auxotoner Kontraktionsform). Stop S1 bestand aus einer Mikrometerschraube, mit deren Hilfe auch die Eichung des Systems vorgenommen wurde (siehe Anhang 3).

Das gewunte Weg-Aufnahmesystem konnte mit Hilfe eines Schraubtriebs in vertikaler Richtung relativ zum Muskelbad bewegt werden, auf eine jeweils horizontale Ausgangsstellung des Übertragungshebels wurde geachtet.

6. Trägerfrequenz-Meßbrücken HELBIGE 206 008

mit automatischem Nullpunktgleich für Betrag und Phase.

Technische Daten:

Trägerfrequenz	5000 Hz
Frequenzumfang	0-1500 Hz
max. Verstärkungsfaktor	3000
Speisespannung	3 Volt
Ausgangsspannung	(max.) 1 Volt

7. Zweistufige Differenziereinheit FISCHER FN 1367

mit eingebautem Trapezgenerator zur Kalibrierung und Prüfung des Geräts

Technische Daten:

Ausgangsspannung	bis 10 Volt
Verstärkungsstufen	1,2,5,10,20
zuschaltbare	
Eingangsfiler	f1 100 Herz
(siehe Anhang 2)	f2 500 Herz

8. Zehn-Kanal Hebelschnellschreiber HELLIGE 218 088

Pigment-Direktschriftverfahren, 4 Kanäle eingesetzt

Technische Daten:

Frequenzumfang	0-110 Hz
Schreibgeschwindigkeiten	10, 100, 250 mm/sec
	Abweichung max. 1%

9. Verschaltung

Die mittels direkter Steckverbindungen (HELLIGE-Registrierschrank) oder abgeschirmter Kabel entsprechend dem Systemschaubild vorgenommene Verschaltung erlaubt die simultane Aufzeichnung folgender Parameter der Muskelaktion (siehe Abb. 2):

1. Längenänderung des Muskels
2. deren 1. Differentialquotient nach der Zeit
3. Spannungsentwicklung des Muskels
4. deren 1. Differentialquotient nach der Zeit

Anhang

1. Funktionsprinzip der Meßwertgeber (50)

Beide verwendeten Meßwertgeber-Einheiten (Spannung, Weg) arbeiten nach dem Prinzip der Induktivitätsverstimmung einer Spule, deren Wechselstromwiderstand sich dadurch verändert. Die mittenangezapfte Spule bildet die eine Hälfte einer Wheatstone'schen Brückenschaltung, welche von einer sinusförmigen Wechselspannung, der sogenannten Trägerfrequenz, gespeist wird. Eine Induktivitätsänderung der beiden Spulenhälften hat eine Abgleichsverstimmung der Brückenschaltung zu Folge, wodurch die Trägerfrequenz entsprechend dem mechanischen Eingangssignal "moduliert" wird.

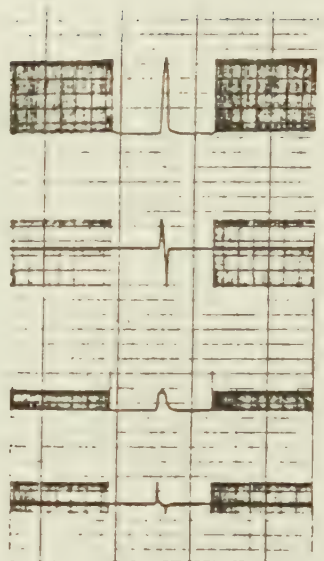
In der Trägerfrequenz-Meßbrücke, der anderen Hälfte der Brückenschaltung, wird die Trägerfrequenz wieder demoduliert und in einen dem Meßsignal analogen Spannungsverlauf umgewandelt. Eine variable Verstärkung erlaubt die unterschiedliche Abbildungsgröße des Signals mit Hilfe des nachgeschalteten Registriergeräts. Man bedient sich des technischen Kunstgriffs der Trägerfrequenzmodulation, um externe Störeinflüsse auf die Übertragung des Meßsignals weitgehend auszuschalten.

Die Induktivitätsverstimmung der jeweiligen Geberspulen geschieht:

- im Fall des Kraftaufnehmersystems intern, das heißt mittels

Abbildung 2: Originalregistrierung

Längenänderung	<u>dL</u>
Geschwindigkeit der Längenänderung	<u>dL/dt</u>
Spannungsentwicklung	<u>dT</u>
Geschwindigkeit der Spannungsänderung	<u>dT/dt</u>



eines entlang der Spulenchse bewegten Weicheisenkerns, dessen zurückgelegter Weg (Nullpunktabweichung) durch eine harte Spiralfeder möglichst gering gehalten wird, jedoch der wirkenden Kraft proportional ist.

- im Fall des Wegaufnahmesystems extern, das heißt durch die Bewegung des mit dem Hebelsystem gekoppelten Eisenblättchens im Spalt der beiden räumlich getrennten Spulenhälften. Eine dem Hebelweg proportionale Induktivitätsänderung ist in diesem Fall nur in einem engen Bereich (1 mm) gewährleistet.

2. Eigenfrequenz und Meßfrequenz

Eine gegenüber der maximalen Meßfrequenz mindestens um eine Zehnerpotenz höhere Eigenfrequenz des Aufnahmesystems ist Voraussetzung, um eine unverfälschte Übertragung der Meßsignal-Amplituden zu erreichen. Letzteres wird dadurch der Einsatz von elektronischen Filtern zur Dämpfung von auftretenden Eigenschwingungen ermöglicht, ohne den Frequenzgang der Messung zu beeinträchtigen (50).

3. Eichung

Vor und nach Versuchsdurchführung wurde die Eichung beider Meßketten überprüft:

- das Wegaufnahmesystem durch definierte Hebelbewegungen mittels Mikrometerschraube
 - das Spannungsaufnahmesystem durch Auflegen definierter Gewichte
- Bei starrer Verbindung zwischen Aufnehmer und Übertragungshebel Ein Nicht-Übereinstimmen der ermittelten Eichfaktoren (Schreiberamplitude/effektive Meßgröße) führte zum Ausschluß des Versuchs von der Auswertung.

II-3. Ablauf der Untersuchungen

II-3.1. Präparation des linksventrikulären Ratten-Papillarmuskels

Die für den Versuch vorgesehenen Tiere wurden in einer Ätherkammer bis zum Verlust des Lidschlagreflexes narkotisiert, anschließend gewogen und in Rückenlage auf einem speziellen Präparationstisch fixiert. Nach medianer Thorakotomie wurde das freigelegte Herz gefaßt, aus dem Perikard luxiert und von der Gefäßbasis abgetrennt. Auf einer Präparierunterlage aus Kork erfolgte die sofortige reichliche Überspülung des Herzens mit eisgekühlter Ringerlösung (modifizierte Zusammensetzung vergl. II-2.1.). Unter zügigem Vorgehen und fortlaufender Spülung wurden die folgenden Schritte zur Isolation des linksventrikulären Papillarmuskels ausgeführt:

Entfernung der Vorhöfe und der Klappenebene, mediane Eröffnung des rechten Ventrikels von der Basis bis zur Spitze und Umklappen sowie Fixierung der beiden Hälften an der Unterlage, in gleicher Weise Durchtrennung des freigelegten Septums, Aufsuchen des regelmäßig dünneren anterioren Papillarmuskels, nach Sichtprüfung hinsichtlich der Verwendbarkeit des Muskels (siehe Anhang) Abtrennung des bindegewebigen Muskelendes von den Resten der Mitralklappe, vorsichtige zugfreie Durchtrennung feinsten Adhäsionen zwischen Muskel und Ventrikelwand, Mitentfernung eines ansatznahen, reiskorngroßen Stücks der Ventrikelwand.

Um den isolierten Papillarmuskel für die Aufhängung in der Versuchsanordnung vorzubereiten, wurde er in ein mit Ringerlösung gefülltes Becken eingebracht. Das am muskulären Ende belassene Stück Ventrikelwand wurde an der Grenze zum Muskel durchstochen und diente als Widerlager für ein beidseitig umgebogenes, ca. 1 cm langes Stück Silberdraht. Der sehnige Muskelansatz wurde mit einem Seidenfaden der Stärke 6-0 an ein zweites Drahtstück mit ca. 7 cm Länge festgeknüpft. Dieses Ende nach oben wurde der Muskel anschließend in die Versuchskammer eingehängt. Durch schrittweise Erhöhung der vom Reizgerät abgegebenen Spannungsimpulse wurde die exogene Reizschwelle des Papillarmuskels ermittelt (anfänglich etwa 50-60 Volt). Im weiteren Verlauf wurde die Ringerlösung jeweils halbstündlich erneuert. Das Erreichen eines steady-state wurde durch die darauffolgende Äquilibrationphase (Dauer 1 Stunde) ermöglicht, währenddessen die isotonen Kontraktionen bei einer Vorlast von 300 mg fortlaufend registriert wurden. Im Normalfall zeigte sich die Erholung des Muskels von der präparationsbedingten Substratmangel-Phase anhand einer kontinuierlich zunehmenden Verkürzungsamplitude, welche im allgemeinen nach etwa 30 Minuten ihr Maximum erreichte und fortan konstant blieb.

Stellte sich diese Zunahme nicht ein, oder kam es sogar zur Abnahme der Verkürzungsamplitude, so wurde eine irreversible hypoxische oder traumatische Schädigung des Muskels angenommen und die Untersuchung abgebrochen.

Nach Erreichen der maximalen Verkürzungsamplitude wurde die zur Auslösung einer Kontraktion nötige Impulsspannung erneut bestimmt, sie war dann regelmäßig niedriger und betrug etwa 30-40 Volt. Diese Schwellenspannung wurde für den weiteren Versuchsablauf wieder um 30% erhöht (vergl. II-2.3.). Nach erfolgter Präparation des Papillarmuskels wurde der eröffnete linke Ventrikel sorgfältig von allen Klappenresten befreit, und die Wand der rechten Kammer vom Septum abgesetzt. Nach Trocknen der Oberfläche mittels Filterpapier wurde die Masse des linken Ventrikels durch Wiegen bestimmt (SARTORIUS Laborwaage).

Anhang: Kriterien zum Ausschluß eines Muskels von der Untersuchung

Eine primäre Selektion der weiterverwendeten Papillarmuskeln erfolgte bereits während der Präparation anhand der bei Lupenvergrößerung durchgeführten Inspektion der Muskelmorphologie. Folgende Kriterien führten zum Ausschluß eines Papillarmuskels von der Untersuchung:

1. abgeschätzter Muskeldurchmesser deutlich über 1 mm (vergl. IV-6.1.),
2. muskuläre Adhäsion und Verwachsung des Papillarmuskels mit der Ventrikellinnenschicht,
3. Dysmorphie des Muskels insbesondere hinsichtlich der Abweichung von einer grob zylindrischen Form,
4. inhomogene Färbung des Muskels oder der Ventrikellinnenschicht, insbesondere bei erkennbaren gelblich-weißen Flecken als Ausdruck einer ischämiebedingten Endokardverschmelzung.

II-3.2. Durchführung der Messungen

Nach Eichkontrolle der Meßapparatur, Präparation und vorbereitender Inkubation des Papillarmuskels bis zum Erreichen stabiler Ausgangsbedingungen, folgten die Meßserien zur Erfassung der passiven und aktiven Muskeleigenschaften.

Hierzu wurden bei Konstanzhaltung der äußeren Bedingungen (Zusammensetzung und Temperatur des Muskelbades, Stimulationsfrequenz und Impulsamplitude) und systematischer Änderung der mechanischen Einflußgrößen (Vorlast, Nachlast) Art und Ausprägung der Muskelaktion (Längenänderung, Spannungsentwicklung, jeweils 1. Differentialquotient nach der Zeit) festgehalten.

1. Bestimmung der Vorlast bei L_{max}
(Durchführung zweimal im Abstand von 30 Minuten)

Der Papillarmuskel entfaltet seine maximale isometrische Spannungsentwicklung, wenn er vor Kontraktionsbeginn auf eine bestimmte Ausgangslänge L_{max} vorgedehnt wurde. Die dieser Vordehnung entsprechende konstant wirkende Kraft wird analog dazu im Folgenden mit dem Begriff "maximale Vorlast" (PL_{max}) bezeichnet.

Eine minimale Vorlast, abhängig vom Muskelquerschnitt, ist erforderlich, um nach erfolgter Kontraktion ein erneutes Erreichen der Ausgangslänge zu gewährleisten. Diese vollständige Relaxation ist ihrerseits Voraussetzung für eine vergleichbare Folgekontraktion des Muskels (114). Ausgehend von einer hierfür ausreichenden, basalen Vorlast von 100 mg, wurde im ersten Abschnitt der Untersuchungen die Belastung des Muskels schrittweise erhöht. Dies geschah durch zusätzliches Auflegen von Gewichten auf die Waagschale W. Nach jedem Belastungsschritt (jeweils 100mg effektiv) und erfolgter Dehnung des Muskels (1 Minute Wartezeit vergl. II-3.2.2.) wurde durch Adaptation der Stopvorrichtung S2 zwischen zwei Stimulationsimpulsen eine Verkürzung des Muskels verhindert, und die Amplitude der nunmehr isometrisch entwickelten Spannung aufgezeichnet (Schreibergeschwindigkeit 10 mm/sec) und gemessen. Es wurde diejenige maximale Vorlast PL_{max} ermittelt, welche der maximal entwickelten isometrischen Spannungsamplitude entsprach.

2. Vorlast-Längen Beziehung
(Durchführung zweimal im Abstand von 30 Minuten)

Im Rahmen des ersten Versuchsschnittes war es nicht möglich, gleichzeitig

die Änderung der diastolischen Länge des Muskels in Abhängigkeit von der zunehmenden Belastung zu bestimmen, da die Ergebnisse durch Hysteresevorgänge während der isometrischen Kontraktionen verfälscht worden wären.

Der Muskel wurde also nach ca. 45 Minuten Pause erneut, wie unter 1) beschrieben, sukzessive bis zum ermittelten PL_{max} belastet. Bei geeigneter Verstärkung wurde die Verlagerung der diastolischen Weg-Nulllinie 1 Minute nach erfolgtem Belastungsschritt gemessen (Papiergeschwindigkeit 10 mm/sec). Mit dieser Wartezeit wurde, ebenso wie im Abschnitt 1, dem muskeleigenen Verhalten Rechnung getragen, nach einer Zusatzbelastung F eine zeitabhängig exponentiell abnehmende, viskoelastische Komponente der Längendehnung (Hysteresese) zu zeigen, so daß sich erst nach ca. 1 Minute die neue endgültige Muskellänge eingestellt hatte.

3. Isometrische und isotonische Kontraktion bei L_{max} (einmalige Durchführung)

Nach erneuter Vordehnung auf L_{max} wurden anschließend bei hoher Schreibgeschwindigkeit (250 mm/sec) die Längen- und Spannungsänderungen sowie deren Differentialkurven jeweils zweier isotoner und isometrischer (Stop 2 !) Kontraktionen festgehalten.

4. Nachbelastete Kontraktion bei L_{max} (einmalige Durchführung)

Nach einer weiteren Pause von ca. 30 Minuten wurde, ausgehend von PL_{max} , die dabei vom Muskel eingenommene Länge L_{max} mit Hilfe der Stopvorrichtung Stop 1 fixiert. Anschließend wurde wieder schrittweise (100mg) die aufgelegte Last erhöht und die ablaufenden, zunehmend nachbelasteten Kontraktionen aufgezeichnet (10 mm/sec). Die schrittweise Nachlasterhöhung wurde solange fortgesetzt, bis die Längenverkürzung des Muskels bei Stimulation sich auf Null reduziert hatte, also wiederum isometrische Verhältnisse gegeben waren.

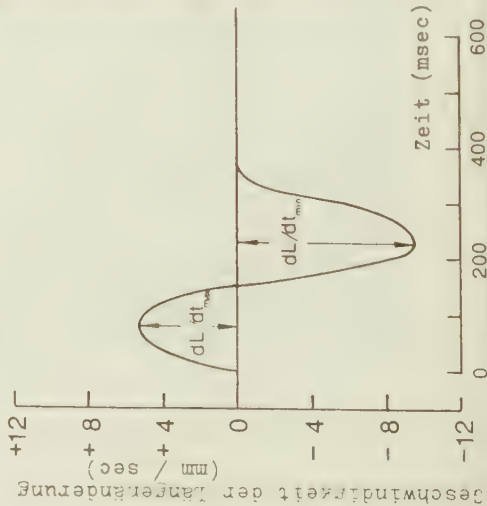
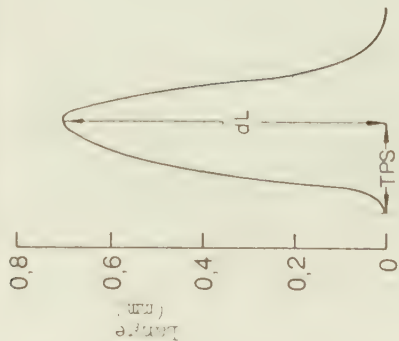
Die in den Versuchsabschnitten angegebenen, zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Meßserien wurden eingehalten, um eine Überbelastung des Muskels zu vermeiden, den Ausgleich eines eventuell entstandenen Energiedefizits zu ermöglichen, sowie die Rückbildung eingetretener plastischer Dehnungen zu gestatten. Wie in Vorversuchen festgestellt, waren mit den angegebenen Zeiten jeweils vergleichbare Ausgangsbedingungen und somit reproduzierbare Ergebnisse gewährleistet.

5. Makrofotografische Aufnahmen zur Bestimmung der Muskelmaße

Die Muskeldimensionen wurden fotografisch festgehalten, unter Zuhilfenahme eines speziellen optischen Systems, welches einen vergrößerten Abbildungsmaßstab ermöglichte.

Nach Abschluß der Messungen wurde der Muskel samt Drahtkonstrukturen aus dem Bad genommen, und in einer hierfür konstruierten Vorrichtung bei weiterer Belastung mit PL_{max} in der Weise befestigt, daß ein Metallzylinder mit exakt ermittelten Abmessungen (Länge 7,0 mm, Durchmesser 1,0 mm) in dieselbe Bildebene zu liegen kam. Es wurden bildfüllende Aufnahmen von Metallzylinder und zwei verschiedenen Ansichten des Muskels angefertigt (Spiegelreflexkamera OLYMPUS OM 2, OLYMPUS Balgengerät, Makroobjektiv ZUIKO MC Auto-Macro 1:3,5, Umkehrfilm Kodachrome 400).

Isotonische Kontraktion



Isometrische Kontraktion

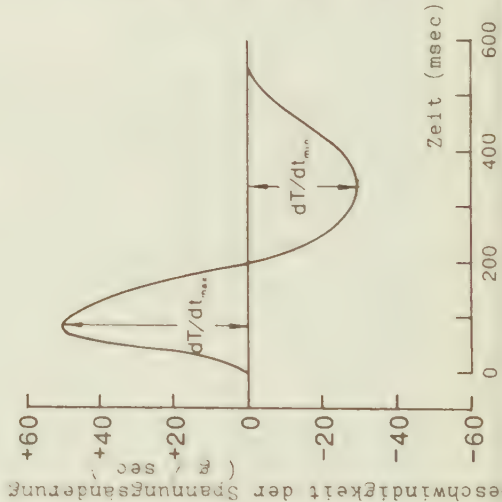
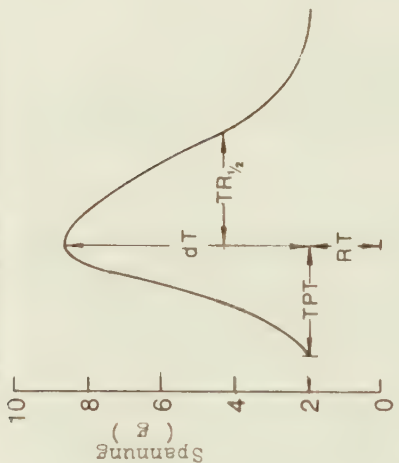


Abbildung 3

Isotonische Kontraktion

dL: Verkürzung

dL/dt : Verkürzungs-
geschwindigkeit

dL/dt : Erschlaffungs-
geschwindigkeit

TPT: Zeit bis zur
maximalen
Verkürzung

Isometrische Kontraktion

dT:

dT/dt : Geschwindigkeit der
Spannungsentwickl.

dT/dt : Geschwindigkeit des
Spannungs abfalls

TPT: Zeit bis zur max.
Spannungsentwickl

TR1/2: Relaxations-
halbwertszeit

II-4. Auswertung der Meßaufzeichnungen

1. Auswertung der Muskelaufnahmen, Berechnung von Muskellänge und -durchmesser.

Die entwickelten Diapositive wurden auf eine 20 x 30 cm große Mattscheibe projiziert. Bei hierdurch erreichter ca. 25facher Vergrößerung wurde die Muskelkontur vom Übergang in den Klappenansatz bzw. in das belassene Stück Wandmyokard abgegrenzt und auf Transparentpapier übertragen. Nach Legen einer konturparallelen Längsachse wurden Abbildungslänge und Durchmesser des Muskels gemessen und mit Hilfe der bekannten Effektivmaße des mitabgebildeten Metallzylinders in wahre Muskellänge und -durchmesser umgerechnet. Die aus beiden Ansichten des Muskels gewonnenen Daten wurden gemittelt und für die weiteren Berechnungen als L_{max} und Durchmesser des Muskels bei L_{max} verwendet.

2. Berechnung der Muskelruhespannung

Durch Subtraktion aller gemessenen Dehnungsschritte von L_{max} (siehe 1) wurde zunächst die Ausgangslänge L_a berechnet. Davon ausgehend wurde für jede Belastungsstufe die dazugehörige aktuelle Muskellänge L_i errechnet. Ausgehend von einem unveränderlichen Muskelvolumen (137) $V = L_i \cdot A_i = \text{const}$ wurde zu jeder dehnungswirksamen Kraft F_i die entsprechende Querschnittsfläche des Muskels A_i bestimmt und die beiden Größen zueinander in Beziehung gesetzt, um die jeweilige diastolische Muskelspannung zu erhalten.

Die Ruhespannung bei L_{max} (RT) errechnete sich damit aus der maximalen Vorlast und der Muskelfläche bei L_{max} :

$$RT = PL_{max} / A(L_{max})$$

3. Berechnung der "elastic stiffness"-Konstante (137)

Beschreibt man die Dehnungscharakteristik eines Papillarmuskels mit Hilfe einer Exponentialfunktion, so existiert eine lineare Abhängigkeit zwischen der Funktionsgleichung und deren 1. Ableitung nach der Zeit:

$$E_m = d\sigma/d\epsilon = K_m \cdot \sigma + C$$

Der jedem Spannungswert σ entsprechende Wert E_m der Differentialgleichung wird als "elastic stiffness" bezeichnet, der Steigungskoeffizient der Abhängigkeitsgeraden als elastic stiffness Konstante K_m . K_m ist als reziprokes Maß der Dehnbarkeit des Muskels verwendbar. Mit Hilfe einer Berechnungsformel, abgeleitet von Mirsky (137) und modifiziert nach Holubarsch (91) ist es möglich zu jedem Spannungswert σ aus meßbaren Größen die entsprechende elastic stiffness E_m annähernd zu bestimmen:

$$E_m \approx L_i/A_i \cdot \Delta F/\Delta L - F_i \cdot L_i/(A_i) \cdot \Delta A/\Delta L$$

wobei L_i und A_i die momentane Länge und Querschnittsfläche des Muskels bzw. ΔL und ΔA deren Änderung durch einen Belastungsschritt ΔF darstellen. Mit Hilfe eines rechnerverarbeiteten Kurvenanpassungsprogrammes nach der Methode der kleinsten Quadrate (Hewlett-Packard) wurde für jeden Muskel diejenige Geradengleichung ermittelt, welche am ehesten der Kette von Wertepaaren $\langle \sigma; E_m \rangle$ entsprach. Der Steigungskoeffizient dieser Geraden wurde errechnet und als elastic stiffness Konstante K_m des Muskels festgehalten.

4. Auswertung der isotonischen und isometrischen Kontraktion

Die mit hoher Schreitgeschwindigkeit aufgezeichneten Änderungen von Muskellänge und -spannung wurden nach einem Schema von Meßgrößen ausgewertet, wie es von Capasso und Sonnenblick (36) (37) veröffentlicht wurde. Die abgemessenen Ausschläge der Analogaufzeichnung wurden mittels Eichfaktoren (vergl. II-2., Anhang 3) und jeweiliger Muskeldimensionen in die entsprechend relativierten Meßwerte umgerechnet. Dabei wurden die Daten der Längenänderung auf L_{max} (entsprechend eine Muskellänge = 1 ML), die ermittelten Spannungswerte jeweils auf den wirksamen Muskelquerschnitt bezogen.

Im einzelnen wurden folgende Meßgrößen bestimmt (siehe Abb. 3):

Isotonische Kontraktion (maximale Vorlast)

dL	isotonische Längenänderung in <ML>
dL/dt<max>	isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit in <ML/sec>
dL/dt<min>	isotonische Erschlaffungsgeschwindigkeit in <ML/sec>
TPS	Zeit bis zur maximalen Verkürzung in <msec>

Isometrische Kontraktion (maximale Vorlast)

dT	maximale Spannungsentwicklung in <g/mm ² >
dT/dt<max>	Geschwindigkeit der Spannungsentw. in <g/mm ² .sec>
dT/dt<min>	Geschwindigkeit des Spannungsabfalls in <g/mm ² .sec>
TPT	Zeit bis zur maximalen Spannungsentw. in <msec>
TR1/2	Relaxationshalbwertszeit in <msec>

5. Kraft - Geschwindigkeits Beziehungen

Die Auswertung der auxotonischen Kontraktionen mit schrittweiser Nachlasterhöhung wurde ebenfalls in Anlehnung an die Arbeit von Capasso e.a. (29) durchgeführt.

Eine Normierung der Daten wurde erreicht durch Berechnung der relativen Verkürzungsgeschwindigkeit und durch prozentuale Bezugsetzung der jeweiligen Muskelgesamtspannung (Vorlast + Nachlast / Muskelquerschnitt) auf die erreichte maximale Gesamtspannung (Vorlast + max. Nachlast / Muskelquerschnitt).

Dies erlaubte einen direkten Vergleich der einzelnen Kraft - Geschwindigkeits Beziehungen innerhalb eines einheitlichen Koordinatensystems.

Die relativen Muskelspannungen wurden mittels Klassenbildung (339,242) jeweils einer vollen Dekade zugeordnet (Klassenbreite $b = 10\%$, Klassenmitte $a = 30\%, 70\% \dots 90\%$). Durch Mittelwertberechnung der jeder Dekade entsprechenden Verkürzungsgeschwindigkeiten ließ sich eine repräsentative Darstellung der Kraft - Geschwindigkeitsbeziehung jeder Behandlungsgruppe erreichen (siehe Abb. 12).

II-5. Statistik

Die Gesamtzahl der untersuchten Papillarmuskeln war je nach Therapiedauer und unterschiedlicher Therapieform in insgesamt zehn Gruppen unterteilt. Für jeden der in den Tabellen 1-4 aufgeführten Meßparameter wurde,

aufgeschlüsselt nach den einzelnen Gruppen, Mittelwert und Standardabweichung errechnet. Unter der Annahme einer annähernd gültigen Normalverteilung (29) der einzelnen Größen wurden die Daten unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte verglichen:

1. Findet sich ein Unterschied der unter einer jeden Therapieform bzw. in der Kontrollgruppe erhaltenen Daten nach 60 Wochen verglichen mit den Messungen nach 30 Wochen?
2. Ergeben sich innerhalb einer Altersstufe Unterschiede zwischen dem unbehandelten Tierkollektiv und jedem einzelnen der therapierten Kollektive?
3. Für den Fall eines bei mehreren Therapieformen gefundenen Unterschieds im Sinne der Fragestellung 2: Unterscheiden sich diese Behandlungsformen in ihrer Effektivität untereinander?

Unterschiede zwischen den einzelnen gemittelten Daten wurden als gegeben angesehen, solange eine statistische Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% nicht überschritten wurde ($p < 0,01$).

Die Berechnung dieser Wahrscheinlichkeit erfolgte für Fragestellungen entsprechend Nr. 1 und 2 (Mittelwertsvergleich zweier verschiedener, randomisierter Stichproben aus demselben Grundkollektiv) mit Hilfe des Student's T-Test für unverbundene Stichproben. Bei Fragestellungen entsprechend Nr. 3 kam eine einfache Varianzanalyse mit F-Test zur Anwendung (242).

III ERGEBNISSE

III-1. Fallzahlen

Tabelle 1 zeigt die Anzahl der zur Verfügung stehenden Tiere, Tabelle 2 die Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Papillarmuskeln.

Im 30-Wochen-Kollektiv konnten die ersten vier Muskeln einer jeden Gruppe nicht in die Auswertung miteinbezogen werden, da retrospektiv festgestellt werden konnte, daß anfänglich ein Muskelad anderer Zusammensetzung verwendet worden war. Entsprechend den im Methodik-Teil beschriebenen Ausschlußkriterien (vergl. II-3.1.) verminderte sich die Anzahl der verwertbaren Papillarmuskeln bzw. der daran erhobenen Mediaten zusätzlich; im einzelnen waren hierfür maßgeblich:

1. Zu hoher Muskeldurchmesser, festgestellt entweder augenscheinlich bei der Präparation oder retrospektiv nach Auswertung der Fotografien:

Gruppe	Therapiedauer (Wo.)	Anzahl
K	30	2
K	60	3
B	60	1
C	60	1

2. Abnahme oder fehlende Zunahme der isotonen Verkürzung während der Inkubationsphase:

Gruppe	Therapiedauer (Wo.)	Anzahl
K	60	3
C	60	1
D	60	1

3. Technische Defekte oder Fehler in der Eichkontrolle:

Gruppe	Therapiedauer (Wo.)	Anzahl
A	60	1
B	30	1
D	60	1

III-2. Meßparameter

In Tabelle 1 sind, geordnet nach Therapieform und -dauer, die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen für Körpergewicht und Blutdruck sowie des errechneten Quotienten aus linksventrikulärer Masse und Körpergewicht aller Tiere aufgeführt.

1. Körpergewicht (Abb. 5a)

Nach 30 wöchiger Behandlung fand sich ein Unterschied bei Vergleich der Körpergewichte der Gruppen 2 (Metoprolol hochdosiert) und 1 (Metoprolol und Hydralazin) mit der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede hatten sich nach 60

Meßgrößen	Therap. dauer	<u>K</u> unbeh.	<u>A</u> H: 15	<u>B</u> M: 50	<u>C</u> M: 175	<u>D</u> H: 50 H: 15
Anzahl	30 Wo.	15	15	15	15	15
	60 Wo.	15	15	13	15	14
Blutdruck [mm Hg]	30 Wo.	181 ± 18	129 ± 19*	173 ± 30	168 ± 21	124 ± 17*
	60 Wo.	198 ± 30	123 ± 27*	160 ± 32*	164 ± 29*	115 ± 21*
Körpergewicht [g]	30 Wo.	353 ± 30	294 ± 31*	334 ± 38	307 ± 27*	304 ± 24*
	60 Wo.	357 ± 38	327 ± 23	355 ± 23	341 ± 29	330 ± 18
LV-Gewicht Körpergewicht [$\frac{mg}{g}$]	30 Wo.	2,79 ± 0,20	2,40 ± 0,19	2,75 ± 0,46	2,56 ± 0,38	2,57 ± 0,48
	60 Wo.	3,31 ± 0,76	2,54 ± 0,20*	2,83 ± 0,25	2,79 ± 0,32	2,42 ± 0,18*

Tabelle 1

Meßgrößen	Therap. dauer	<u>K</u> unbeh.	<u>A</u> H: 15	<u>B</u> M: 50	<u>C</u> M: 175	<u>D</u> H: 50 H: 15
Anzahl	30 Wo	9	11	10	11	11
	60 Wo	8	14	12	13	14
Ruhespannung [g/mm ²]	30 Wo	1,59 ± 0,35	1,46 ± 0,28	1,79 ± 0,33	1,56 ± 0,34	1,54 ± 0,12
	60 Wo	1,75 ± 0,23	2,12 ± 0,35*	1,85 ± 0,38	1,90 ± 0,55	1,98 ± 0,31*
Stiffnesskonstante	30 Wo	13,5 ± 1,4	13,4 ± 1,3	13,8 ± 1,5	13,5 ± 2,6	13,6 ± 2,0
	60 Wo	14,3 ± 2,3	15,2 ± 1,8	14,6 ± 1,4	14,6 ± 2,7	14,8 ± 2,6
Muskelquerschnitt [mm ²]	30 Wo	1,06 ± 0,22	0,99 ± 0,27	0,89 ± 0,17	0,95 ± 0,29	0,92 ± 0,17
	60 Wo	1,27 ± 0,27	0,79 ± 0,23	1,01 ± 0,23	0,94 ± 0,28	0,96 ± 0,28

Tabelle 2

● = p < 0,01 bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

★ = p < 0,01 bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere

A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg die

B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg die

C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg die

D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg die
+Metoprolol 50 mg/kg die

Meßgrößen	Therap. dauer	K unbeh.	A H: 15	B M: 50	C M: 175	D M: 50 H: 15
dL [ML]	30 Wo.	0,157 ± 0,034	0,183 ± 0,02	0,151 ± 0,029	0,174 ± 0,029	0,154 ± 0,018
	60 Wo.	0,150 ± 0,024	0,133 ± 0,01	0,140 ± 0,023	0,139 ± 0,026	0,120 ± 0,017
dL/dt _{max} [ML/sec]	30 Wo.	0,87 ± 0,23	1,01 ± 0,17	0,81 ± 0,14	1,03 ± 0,17	0,87 ± 0,10
	60 Wo.	0,65 ± 0,23	0,71 ± 0,25	0,76 ± 0,12	0,73 ± 0,17	0,63 ± 0,13
dL/dt _{min} [ML/sec]	30 Wo.	1,26 ± 0,28	1,47 ± 0,23	1,35 ± 0,25	1,64 ± 0,32	1,31 ± 0,25
	60 Wo.	0,98 ± 0,24	1,23 ± 0,33	1,26 ± 0,31	1,26 ± 0,28	1,15 ± 0,34
TPS [msec]	30 Wo.	257 ± 11,9	256 ± 10,5	257 ± 9,9	244 ± 18,8	252 ± 12,3
	60 Wo.	286 ± 20,4	258 ± 14,4	264 ± 8,4	254 ± 21,8	254 ± 13,8

Tabelle 3: dL = isotonische Verkürzung, dL/dt_{max} = isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit, dL/dt_{min} = isotonische Erschlaffungs geschwindigkeit, TPS = Zeit bis zur maximalen Verkürzung

Meßgrößen	Therap. dauer	K unbeh.	A H: 15	B M: 50	C M: 175	D M: 50 H: 15
dT _{max} [g/mm ²]	30 Wo.	5,82 ± 1,63	6,05 ± 0,95	5,96 ± 1,49	6,60 ± 1,18	5,75 ± 1,36
	60 Wo.	5,92 ± 1,04	6,37 ± 0,86	5,82 ± 1,50	6,14 ± 1,27	5,37 ± 1,18
dT/dt _{max} [g/mm ² sec]	30 Wo.	33,9 ± 5,5	36,7 ± 3,5	39,7 ± 6,4	38,0 ± 6,4	35,9 ± 3,0
	60 Wo.	34,1 ± 5,4	39,5 ± 7,2	38,6 ± 10,9	40,1 ± 7,3	34,1 ± 6,1
dT/dt _{min} [g/mm ² sec]	30 Wo.	11,9 ± 3,1	12,7 ± 1,1	14,6 ± 2,7	13,3 ± 2,5	12,3 ± 2,0
	60 Wo.	13,4 ± 1,5	12,9 ± 3,6	13,2 ± 2,2	14,7 ± 2,2	13,9 ± 1,8
TPT [msec]	30 Wo.	224 ± 6,1	215 ± 7,1	234 ± 6,3	225 ± 5,9	211 ± 5,8
	60 Wo.	255 ± 12,3	227 ± 13,8	227 ± 8,4	223 ± 13,7	222 ± 19,5
TR _{1/2} [msec]	30 Wo.	301 ± 16,1	303 ± 14,8	313 ± 17,1	302 ± 14,0	313 ± 19,2
	60 Wo.	316 ± 25,4	295 ± 23,2	316 ± 24,5	290 ± 31,3	287 ± 40,3

Tabelle 4: dT_{max} = maximale Spannungsentwicklung, dT/dt_{max} = Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung, dT/dt_{min} = Geschwindigkeit des Spannungsabfalls, TPT = Zeit bis zur maximalen Spannungs-entwicklung, TR_{1/2} = Relaxationshaltwertzeit

- = p < 0,01 bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)
- * = p < 0,01 bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere
A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg die
B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg die
C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg die
D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg die
+Metoprolol 50 mg/kg die

Wochen wieder reduziert und waren statistisch nicht mehr wertbar. Bei keiner der Gruppen kam es während der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums zu einer signifikanten Zunahme des Gewichts.

2. Blutdruck (Abb.4b)

Nach 30 Wochen war eine wirksame Blutdrucksenkung nur bei den mit Hydralazin behandelten Tieren zu beobachten, wobei die Drucke bei Kombination mit Metoprolol nur geringfügig niedriger waren als unter Hydralazin Monotherapie. Nach 60 Wochen war der Blutdruck der nicht therapierten Tiere eher angestiegen, während sämtliche Gruppen unter Therapie, verglichen mit den Messungen nach 30 Wochen, eine Tendenz zu niedrigeren Werten zeigten. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe war hierdurch mit allen Therapieformen nach 60 Wochen erreicht, wobei jedoch die Behandlung mit Hydralazin sowohl in Kombination als auch in Monotherapie der alleinigen Behandlung mit Metoprolol überlegen war.

3. Ventrikelgewicht/Körpergewicht Relation (Abb. 5b)

Die Relation aus linksventrikulärer Masse und Körpergewicht gilt als Maß für den Hypertrophiegrad des Myokards. Sowohl nach 30 als auch nach 60 Wochen antihypertensiver Therapie war der errechnete mittlere Quotient der behandelten Tiere ausnahmslos dem Betrag nach geringer als in der Kontrollgruppe. Statistisch wertbare Unterschiede fanden sich jedoch lediglich nach 60 Wochen Hydralazin Monotherapie sowie der Kombinationstherapie mit Hydralazin und Metoprolol. In keiner Gruppe fand sich eine signifikante Änderung des Quotienten in Abhängigkeit von der Therapiedauer.

Tabelle 2 zeigt die reduzierte Anzahl der Tiere deren Papillarmuskeln in die Auswertung mit einbezogen wurden, sowie die daran ermittelten Werte für Muskelquerschnitt, Ruhespannung und Stiffnesskonstante.

4. Muskelquerschnittsfläche

Die mittlere Querschnittsfläche der untersuchten Papillarmuskeln wies sowohl im Altersverlauf der einzelnen Therapiegruppen als auch bei deren Vergleich innerhalb einer Altersstufe keine Unterschiede auf.

5. Ruhespannung (Abb. 6a)

Die gemessene Ruhespannung bei L_{max} , d.h. diejenige Vordehnungs-Spannung, welche der Muskel benötigt, um die maximale isometrische Spannung entwickeln zu können, zeigte nach 30 Wochen keinen Unterschied im Gruppenvergleich. Nach 60 Wochen war einzig der Wert für die Gruppe unter Hydralazin-Monotherapie gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Bei einer allgemeinen Tendenz zur altersabhängigen Zunahme der Ruhespannungswerte wurden jedoch lediglich unter Hydralazin Mono- und Kombinationstherapie mit Metoprolol nach 60 Wochen signifikant höhere Werte gemessen als nach 30 Wochen.

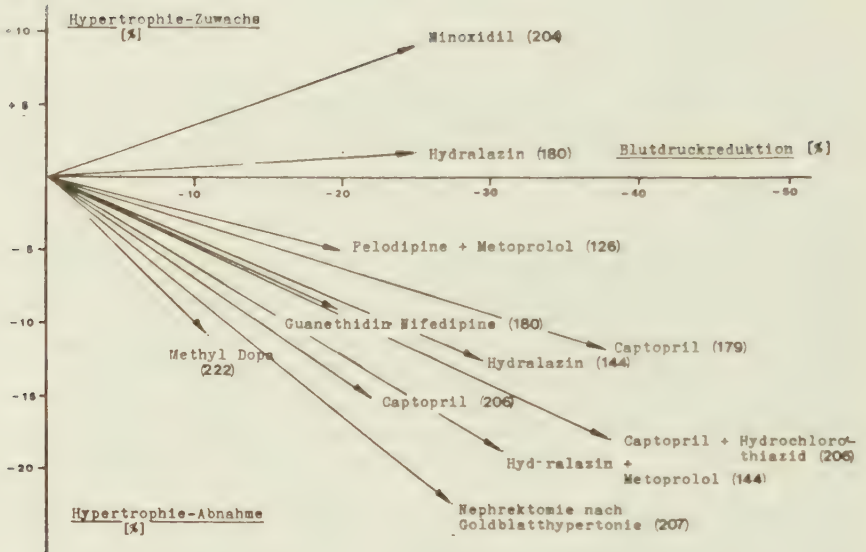


Abbildung 4a: Einfluss einer antihypertensiven Therapie auf den Hypertrophiegrad

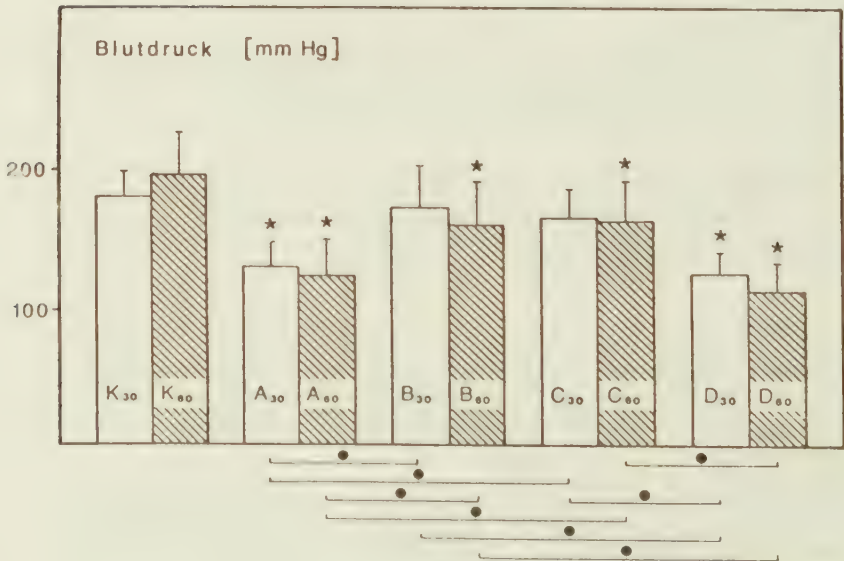


Abbildung 4b: Legende vergl. 5 a/b

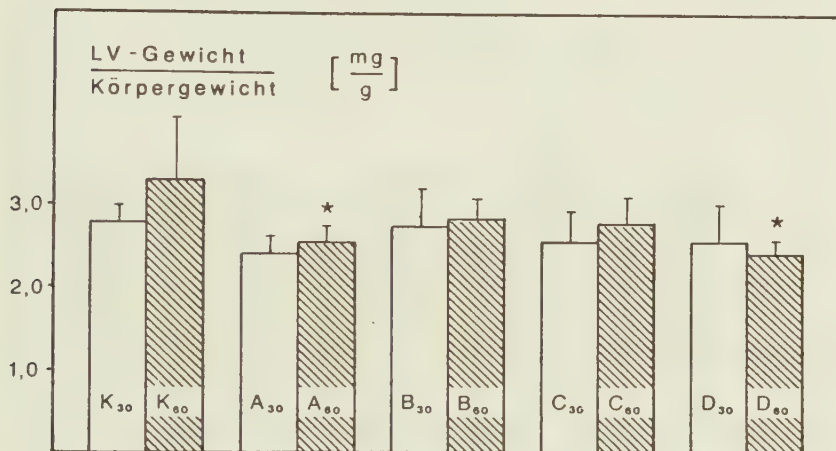
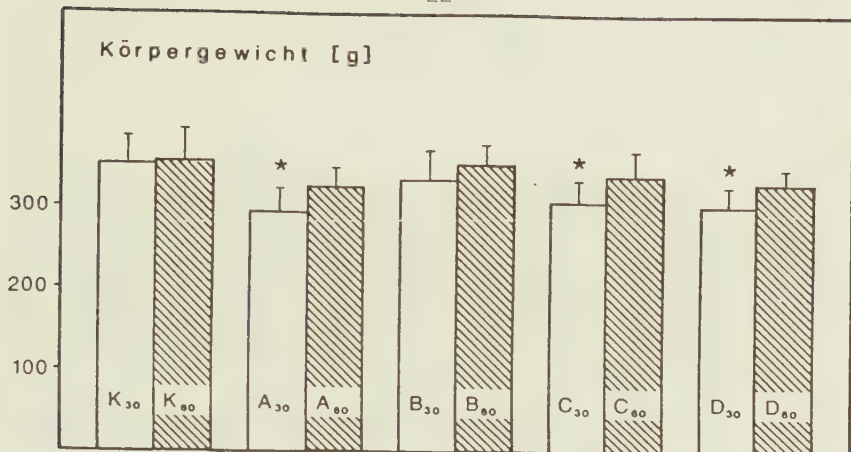


Abbildung 5a und 5b

• = $p < 0,01$ bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

* = $p < 0,01$ bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere

A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die

B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg·die

C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg·die

D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die
+Metoprolol 50 mg/kg·die

X₃₀ = SHR, s.o., behandelt über 30 Wochen

X₆₀ = SHR, s.o., behandelt über 60 Wochen

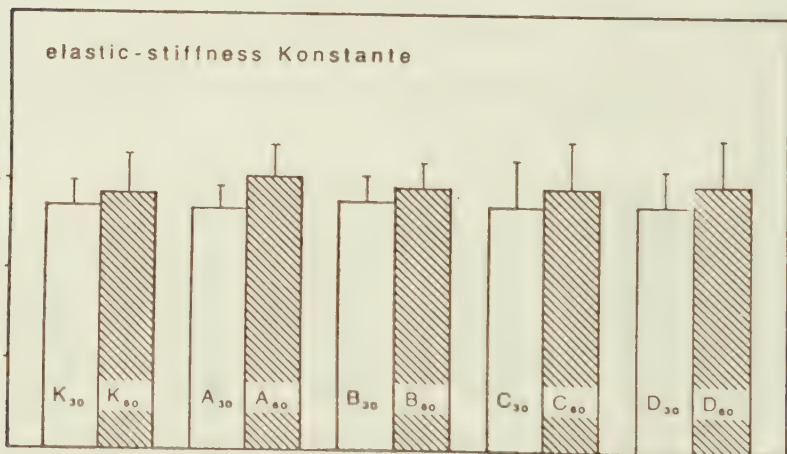
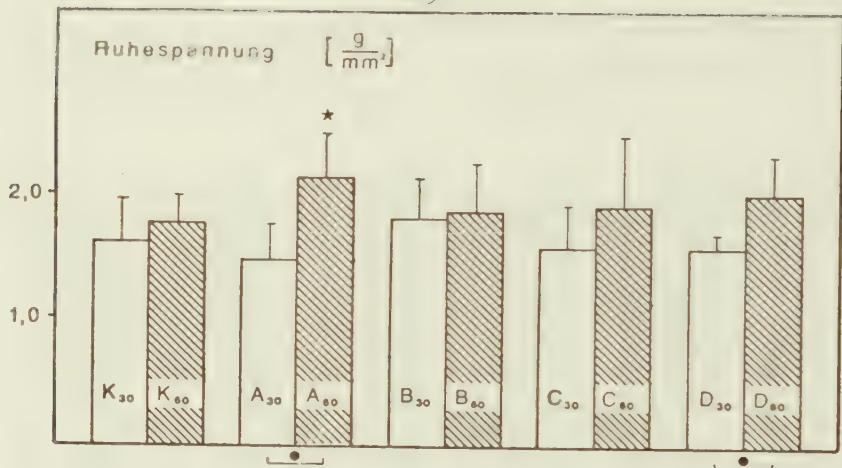


Abbildung 6a und 6b

• = $p < 0,01$ bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

* = $p < 0,01$ bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere

A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg.die

B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg.die

C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg.die

D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg.die + Metoprolol 50 mg/kg.die

X₃₀ = SHR, s.o., behandelt über 30 Wochen

X₆₀ = SHR, s.o., behandelt über 60 Wochen

6. elastic-stiffness Konstante (Abb. 6b)

Die elastic-stiffness Konstante K_m stellt ein reziprokes Maß der Dehnbarkeit eines Papillarmuskels dar (vergl. II-4.3.).

Nach 30 Wochen errechneten sich im Vergleich nahezu identische Werte für alle Gruppen. Nach 60 Wochen wurden in allen Gruppen geringgradig höhere Werte für K_m errechnet als nach 30 Wochen, der Unterschied war einzig für die Gruppe unter Hydralazin Monotherapie statistisch signifikant, bei Vergleich der Werte innerhalb des 60 Wochen Kollektivs ergaben sich ebenfalls keine wertbaren Unterschiede.

7. Parameter der isotonischen Kontraktion

in Tabelle 3 sind die Mittelwerte derjenigen Meßgrößen aufgeführt, welche an der isotonischen Kontraktion mit maximaler Vorlast gemessen wurden.

7.1 isotonische Längenänderung dL (Abb. 7a)

Die gemessene Längenänderung bei gleichbleibender Vorlast PL_{max} unterschied sich sowohl nach 30 als auch nach 60 Wochen Behandlungsdauer unter den verschiedenen Gruppen nicht. Bei einem Vergleich der Werte nach 30 bzw. 60 Wochen innerhalb jeder Gruppe ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede erkennen.

7.2. isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit $dL/dt(max)$ (Abb. 8a)

Es fanden sich ebenfalls weder nach 30 noch nach 60 Wochen Unterschiede bei Vergleich der einzelnen Gruppen. Die Papillarmuskeln der Tiere unter Hydralazin Monotherapie, Kombinationstherapie mit Metoprolol und Monotherapie mit höherdosiertem Metoprolol wiesen nach 60 Wochen eine signifikant niedrigere Verkürzungsgeschwindigkeit auf als nach 30wöchiger Therapie.

7.3. isotonische Relaxationsgeschwindigkeit $dL/dt(min)$ (Abb. 8b)

Auch hier waren in beiden Altersstufen keine Unterschiede im Gruppenvergleich nachweisbar und nach 60 Wochen keine Veränderung der isotonen Relaxationsgeschwindigkeit zu erkennen.

Es fiel auf, daß in allen Fällen 7.1. bis 7.3. die Gruppen nach 60 Wochen ausnahmslos dem Betrag nach niedrigere Werte aufwiesen als nach 30 Wochen, in den nicht aufgeführten Gruppen war dieser Unterschied jedoch statistisch nicht wertbar.

7.4. Zeit bis zur maximalen Verkürzung TPS (Abb. 7b)

Sowohl nach 30 als auch nach 60 Wochen Behandlungsdauer waren die gemessenen Zeiten im Gruppenvergleich nahezu identisch. Auch in Abhängigkeit von der Therapiedauer ließ sich in den einzelnen Behandlungsgruppen keine Änderung von TPS nachweisen.

8. Parameter der isometrischen Kontraktion

8.1. isometrische Spannungsentwicklung $dT(max)$ (Abb. 9a)

8.2. Geschwindigkeit der isometr. Spannungsentwicklung $dT/dt(max)$ (Abb. 10a)

8.3. Geschwindigkeit des isometr. Spannungsabfalls $dT/dt(min)$ (Abb. 10b)

8.4. Relaxations-Halbwertszeit $TR_{1/2}$ (Abb. 11)

Für alle Größen 8.1. bis 8.4. ergaben sich keine Unterschiede bei Vergleich der Gruppen nach jeweils 30 und 60 Wochen Therapiedauer.

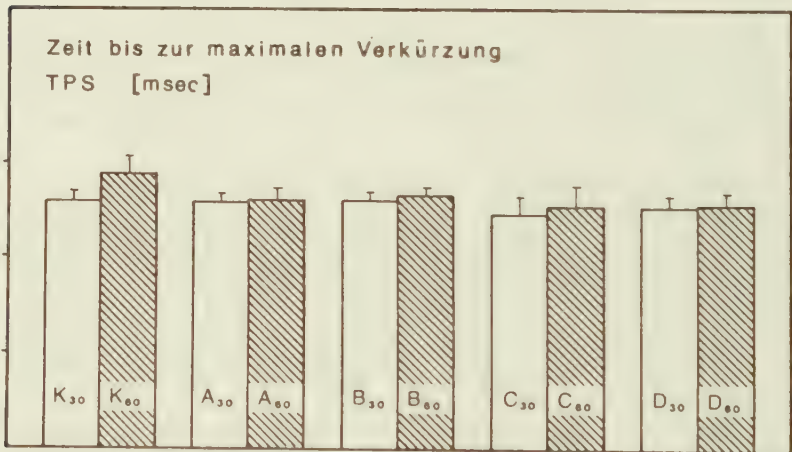
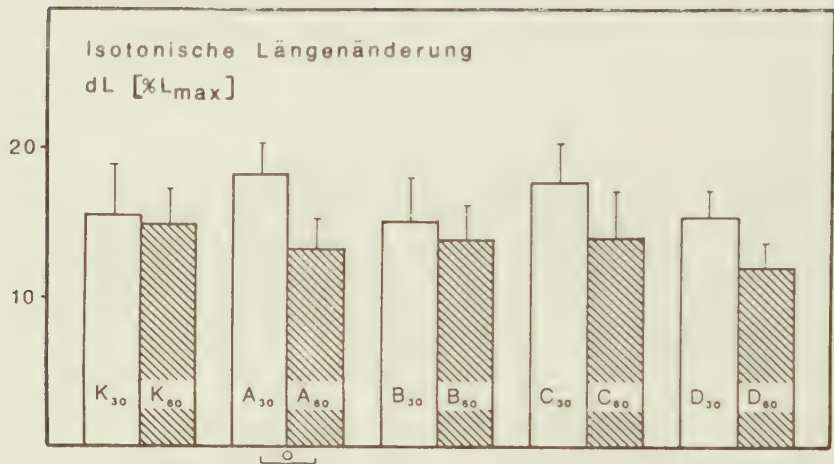


Abbildung 7a und 7b

• = $p < 0,01$ bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

* = $p < 0,01$ bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere

A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die

B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg·die

C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg·die

D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die + Metoprolol 50 mg/kg·die

X₃₀ = SHR, s.o., behandelt über 30 Wochen

X₆₀ = SHR, s.o., behandelt über 60 Wochen

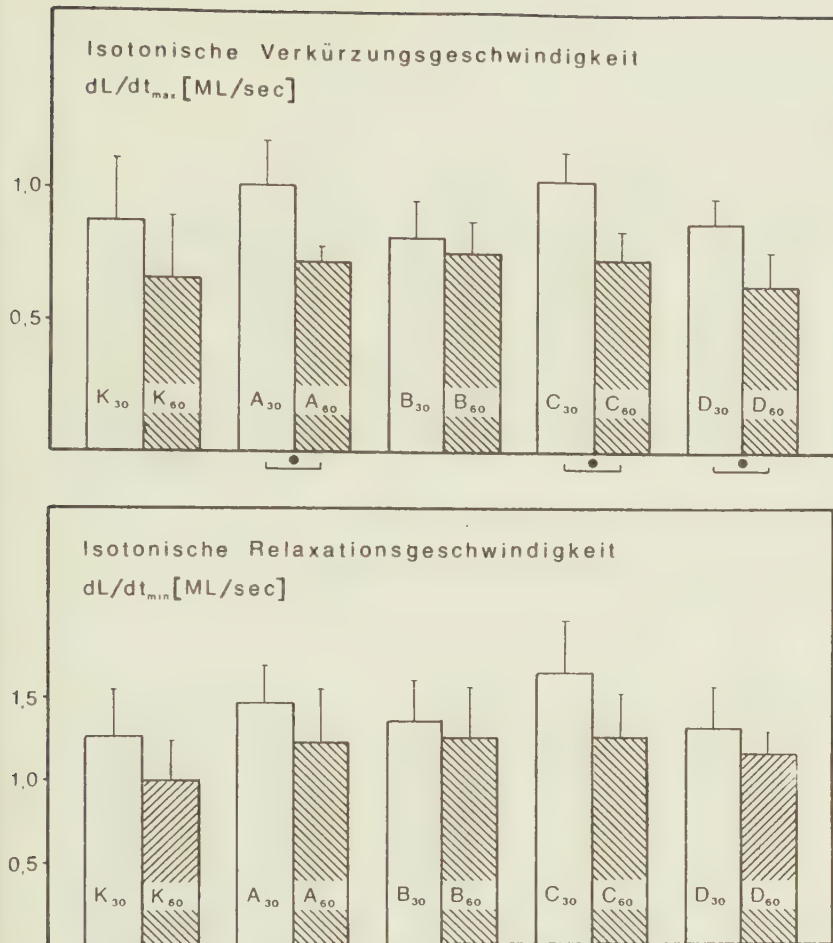


Abbildung 8a und 8b

• = $p < 0,01$ bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

* = $p < 0,01$ bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere

A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg.die

B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg.die

C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg.die

D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg.die + Metoprolol 50 mg/kg.die

X_{30} = SHR, s.o., behandelt über 30 Wochen

X_{60} = SHR, s.o., behandelt über 60 Wochen

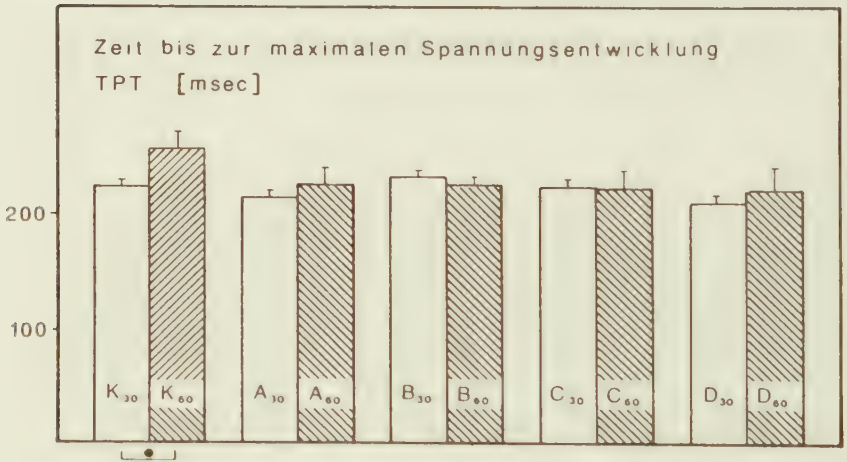
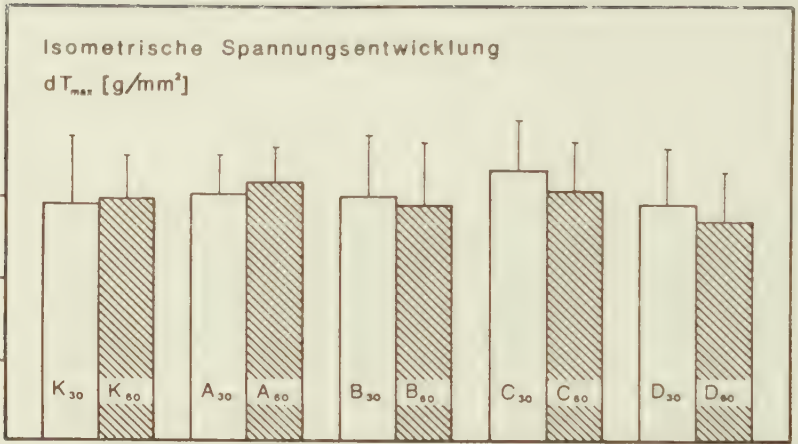


Abbildung 9a und 9b

• = $p < 0,01$ bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

* = $p < 0,01$ bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere
A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die
B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg·die
C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg·die
D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die + Metoprolol 50 mg/kg·die

X₃₀ = SHR, s.o., behandelt über 30 Wochen

X₆₀ = SHR, s.o., behandelt über 60 Wochen

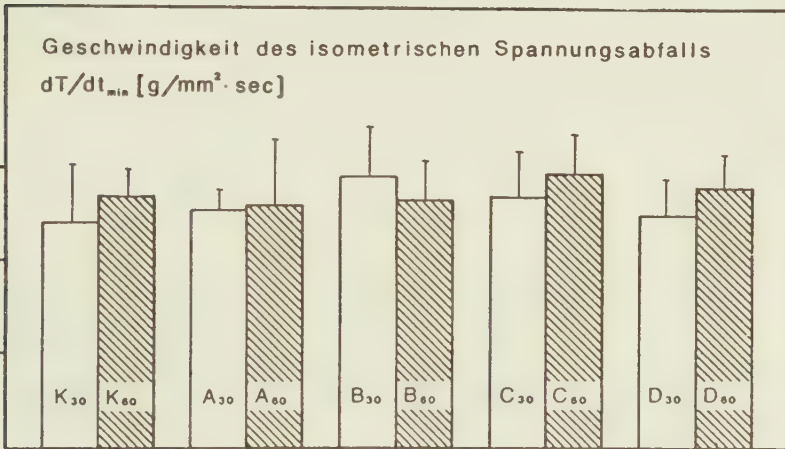
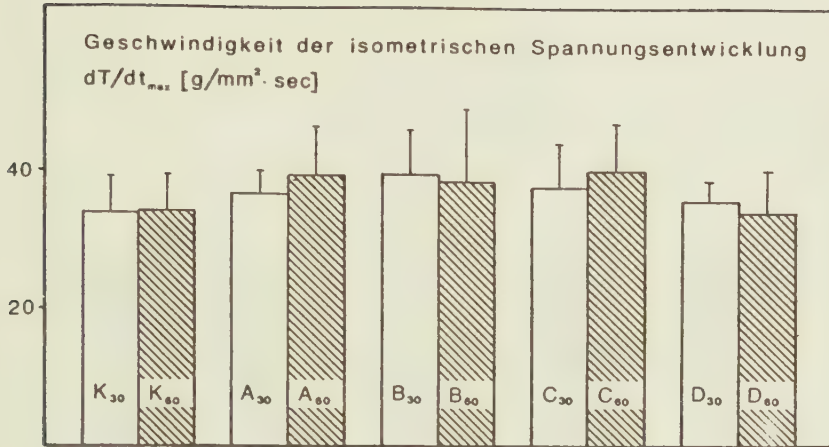


Abbildung 10a und 10b

• = $p < 0,01$ bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

* = $p < 0,01$ bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere

A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die

B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg·die

C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg·die

D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die
 +Metoprolol 50 mg/kg·die

X_{30} = SHR, s.o., behandelt über 30 Wochen

X_{60} = SHR, s.o., behandelt über 60 Wochen

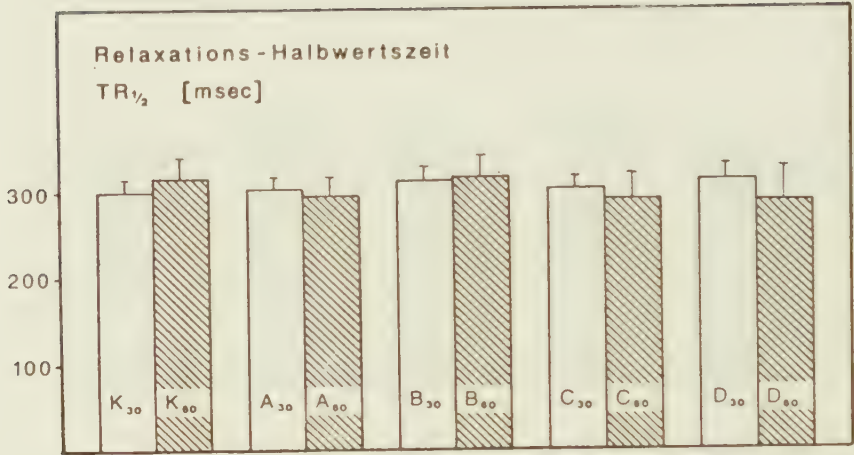


Abbildung 11

• = $p < 0,01$ bei Vergleich der Tiere mit gleichem Behandlungsschema und unterschiedlicher Behandlungsdauer (30 vs. 60 Wochen)

* = $p < 0,01$ bei Vergleich behandelter Tiere mit Kontrolltieren gleichen Alters

K = SHR, unbehandelte Kontrolltiere

A = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die

B = SHR, behandelt mit Metoprolol 50 mg/kg·die

C = SHR, behandelt mit Metoprolol 175 mg/kg·die

D = SHR, behandelt mit Hydralazin 15 mg/kg·die
+ Metoprolol 50 mg/kg·die

X₃₀ = SHR, s.o., behandelt über 30 Wochen

X₆₀ = SHR, s.o., behandelt über 60 Wochen

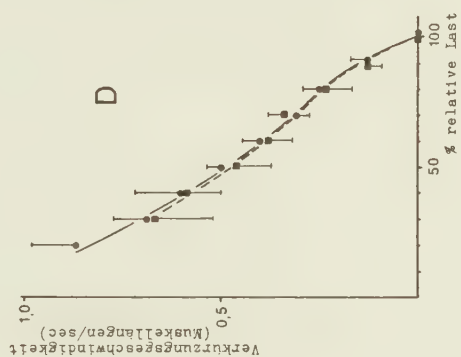
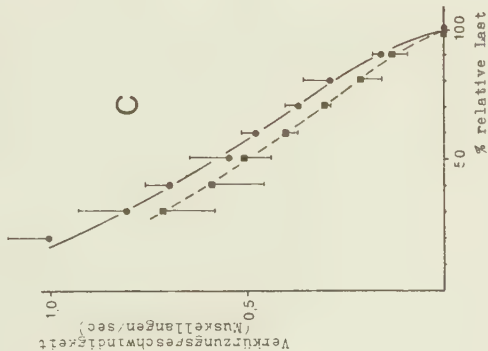
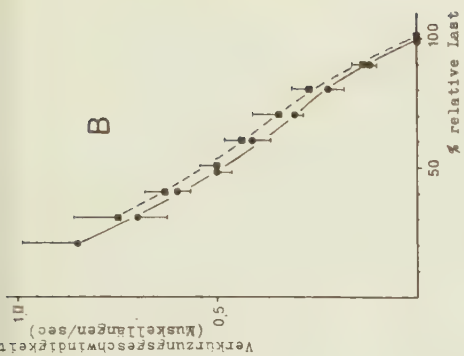
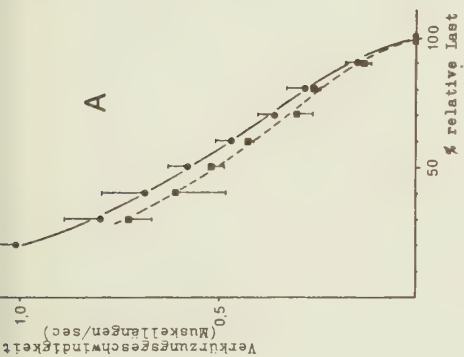
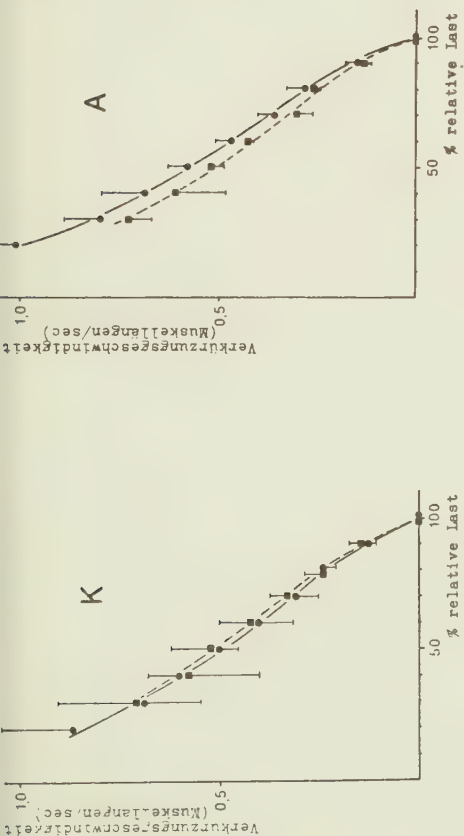


Abbildung 12: Kraft-.,-geschwindigkeits-
Beziehungen

● — SHR, 35 Wochen alt

■ — SHR, 65 Wochen alt

K: SHR, unoperierte Kontrolltiere

A: SHR, behandelt mit Hydralazin 15mg/kg·die

B: SHR, behandelt mit Metoprolol 50mg/kg·die

C: SHR, behandelt mit Metoprolol 175mg/kg·die

D: SHR, behandelt mit Hydralazin 15mg/kg·die

D: SHR, behandelt mit Metoprolol 50mg/kg·die

Ebenso waren innerhalb eines jeden Regimen die gemessenen Werte nach 30 und nach 60 Wochen gleich.

8.5. Zeit bis zur maximalen Spannungsentwicklung TPT (Abb. 9b)

Auch hier unterschieden sich die behandelten Gruppen sowohl nach 30 als auch nach 60 Wochen nicht untereinander, ebenso wenig wie sich Unterschiede zur Kontrollgruppe finden ließen.

Lediglich die unbehandelten Tiere hatten im Alter von 65 Wochen eine signifikant verlängerte TPT verglichen mit den 35 Wochen alten Kontrollratten.

9. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen

Abbildung 12 zeigt die auf die einzelne Muskellänge relativierte Verkürzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Nachlast.

Die Kraft-Geschwindigkeits Kurven nach 30 und nach 60 Wochen zeigen, v.a. in den Gruppen, in denen sich Unterschiede für $dL/dt(max)$ ergeben hatten, einen nahezu deckungsgleichen Verlauf.

IV DISKUSSION

IV-1. Die antihypertensive Therapie mit Metoprolol und Hydralazin

Trotz intensiver Untersuchungen konnte die Ätiologie der essentiellen Hypertonie bisher nicht geklärt werden. Es ist daher kein isolierter Defekt bekannt, der einen kausalen therapeutischen Ansatz bieten könnte.

Die Möglichkeiten einer Therapie zur Prophylaxe der Organmanifestationen des chronisch erhöhten Blutdrucks beschränken sich daher auf mehr oder weniger symptomatische Drucksenkung. Hierzu bieten sich unterschiedliche Angriffspunkte für eine pharmakologische Einflußnahme an. Zu den heute meistgebrauchten antihypertensiven Therapeutika zählen neben den Diuretika die Beta-Rezeptorenblocker und die Vasodilatoren.

Ahlquist (2) klassifizierte 1948 zwei verschiedene Typen von Rezeptoren, welche die Wirkung der sympathisch adrenergen Überträgersubstanzen vermitteln: Alpha- und Beta-Rezeptoren. Sie sind in unterschiedlicher relativer Verteilung an den Effektororganen vorhanden. Die Betarezeptoren werden weiter unterteilt in Beta-1 und Beta-2 Rezeptoren, wovon sich erstere vor allem am Herzen, letztere vornehmlich in den Bronchien und Blutgefäßen finden. Diese Einteilung erfolgte aufgrund der Beobachtung, daß bestimmte Substanzen mit bekannter beta-inhibitorischer Potenz in einigen Geweben in wesentlich geringerer Dosierung antagonistisch wirksam waren als für andere erforderlich. So besitzt zum Beispiel Metoprolol (sog. "kardioselektiver" Beta-1 Blocker) eine 50-100 fach höhere Affinität zu den Beta-1 Rezeptoren, was die in niedriger Dosierung prävalente Wirkung auf vornehmlich Beta-1 beladene Organe (Herz) erklärt.

Unabhängig jedoch von der verwendeten Substanz, stellen sämtliche

Betablocker eine effektive blutdrucksenkende Therapieform dar, welche entsprechend breite Anwendung findet.

Verantwortlich gemacht für die antihypertensive Wirkung werden unter anderem folgende Mechanismen (108,230):

1. Abnahme der myokardialen Kontraktilität
2. Reninsuppression
3. zentralnervöser Effekt
4. vermindertes Plasmavolumen

Vor allem in den fortgeschrittenen Stadien eines primären Hypertonus findet sich ein erhöhter Gefäßwiderstand. Somit erscheint eine effektive Verminderung dieses Widerstands durch Gefäßweitstellung als logischer therapeutischer Ansatz. Hydralazin, ein Vasodilatator, entfaltet seine Wirkung durch direkte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, wobei die arteriolen Widerstandsgefäße wesentlich stärker betroffen sind als die Kapazitätsgefäße des Niederdrucksystems. Jedoch kann die durch eine Hydralazin Monotherapie induzierte Blutdrucksenkung über eine reflektorische Erhöhung des Sympathikotonus erheblich abgeschwächt werden. In erster Linie ist dafür eine Zunahme der Herzfrequenz sowie der Kontraktionskraft mit konsekutivem Anstieg des Herzzeitvolumens verantwortlich (111).

Die zusätzliche Verabreichung eines Betablockers hemmt den reflektorischen Herzfrequenzanstieg und die gesteigerte Reninfreisetzung als Folge der Gabe von Hydralazin.

Andererseits vermag das Hydralazin, den bei Betablocker Monotherapie zu erwartenden Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands zu verhindern.

Dieses theoretisch ideale Prinzip der gegenseitigen Ergänzung und Wirkungspotenzierung erlaubt auch in der klinischen Praxis eine Losiereduzierung der Einzelkomponenten und damit eine verminderte Inzidenz von Nebenwirkungen.

IV-2. Der Modellhypertonus der spontan hypertensiven Ratte

Untersuchungen am isolierten Ratten-Papillarmuskel

Eindeutige Aussagen zur spezifisch intrinsischen Leistungsfähigkeit des Myokards, der sogenannten "Kontraktilität", können nur mit Hilfe der in vitro Untersuchung von isoliertem Myokard getroffen werden, da hierbei äußere Regulationsmechanismen ausgeschaltet sind und eine exakte Kontrolle von Vor- und Nachlast ermöglicht wird. Die auf diese Weise ermittelten Unterschiede im kontraktilen Verhalten isolierter Herzmuskelpräparate erlauben, bei geeignetem Ansatz der Untersuchungen, Rückschlüsse auf zugrundeliegende pathologische Veränderungen oder pharmakologische Einflüsse.

Menschliches Herzmuskelgewebe steht aus ethischen Gründen für diese Art von Untersuchungen nicht zur Verfügung, es sei denn die zur Gewinnung notwendige Operation ist therapeutisch indiziert. Zumeist ist jedoch das hierbei entnommene Myokard durch die pathologischen Vorgänge, welche den Eingriff bedingen, bereits erheblich alteriert, außerdem sind vergleichende Kontrolluntersuchungen an gesundem Gewebe nicht möglich.

Als Alternative kommt ein Tiermodell in Betracht. Breite Verwendung bei Untersuchungen zu kardialen Auswirkungen der Hypertonie findet ein durch konsequente Inzucht hypertoner Tiere entwickelter Stamm von spontan hypertensiven Ratten (SHR), der 1963 von Okamoto und Aoki vorgestellt wurde (157). Die offensichtlichen Vorteile dieses Tiermodells sind die kurze Lebensdauer, die geringe Größe und die verhältnismäßig niedrigen Kosten, wodurch experimentelle Untersuchungen über längere Lebensabschnitte und an einer größeren Anzahl von Individuen ermöglicht werden.

Über die Vergleichbarkeit des Modellhypertonus mit der menschlichen essentiellen Hypertonie existieren kontroverse Meinungen (133,236). Sicher ist, daß die beiden Hypertonieformen nicht identisch sind. Andererseits

steht ebenso fest, daß beide in den wesentlichen Voraussetzungen, sowie im sich bietenden "klinischen Bild" weitgehende Übereinstimmung zeigen:

- polygene Ätiologie
- multifaktorielle Beeinflussung
- kein verifizierbarer Defekt der endokrinen, renalen und neuralen Mechanismen
- langsame Entwicklung der Hypertonie, des erhöhten peripheren Widerstandes, der Hypertrophie sowie schließlich der Herzinsuffizienz.

Die spontan hypertensive Ratte wird für ein verwendbares Labormodell gehalten, um anhand daran gesammelter Erkenntnisse weiteres Verständnis für die menschliche essentielle Hypertonie zu gewinnen, insbesondere im Hinblick auf die eintretende, sequentielle Alteration der Ventrikelfunktion (181). Speziell im Fall der Untersuchungen an isoliertem Myokard liefern die kleineren Dimensionen des Rattenherzens weitere günstige Voraussetzungen. Der von der Innenschicht eines linken Rattenventrikels abgrenzbare Papillarmuskel stellt eine myokardiale Gefügeeinheit dar, die für muskelphysiologische in-vitro Untersuchungen aus mehreren Gründen gut geeignet ist. Erstens ist die Präparation und das Einbringen in die Meßapparatur einfach, schnell und vor allem atraumatisch durchführbar. Zum zweiten bietet der linksventrikuläre Ratten-Papillarmuskel weitgehend den klassischen longitudinalen Aufbau aus parallel und in Serie geschalteten Muskelfasern, bzw. der untergeordneten Strukturen. Dieser Aufbau erlaubt die Relativierung der erhaltenen Meßwerte auf die Maße, d.h. Länge und Querschnitt des einzelnen Muskels, und gewährleistet die Vergleichbarkeit der Daten trotz unterschiedlicher Dimensionen. Schließlich erreicht der Ratten-Papillarmuskel im Querschnitt einen Durchmesser, welcher im allgemeinen eine ausreichende Versorgung durch Diffusion im Nährlösungsbad ermöglicht (vergl. IV-6.1.).

Zusätzlich zur mangelnden Verfügbarkeit schränkt im übrigen das Problem der Substratbereitstellung die Verwendbarkeit von menschlichen Myokardproben ein, da deren Durchmesser meist die ausreichende Versorgung per diffusionem ausschließt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden spontan hypertensive Ratten im prähypertensiven Stadium randomisiert in fünf Gruppen unterteilt. Eine der Gruppen wurde nicht, die anderen jeweils mit den Antihypertensiva Hydralazin, Metoprolol in unterschiedlicher Dosierung sowie einer Kombination aus beiden Medikamenten behandelt. Nach 30 und nach 60 Wochen kontinuierlicher Therapie wurden linksventrikuläre Papillarmuskeln der Tiere herzmuskelphysiologischen Messungen unterzogen, um Aufschlüsse über die Auswirkungen einer Langzeittherapie mit den genannten Antihypertensiva auf

- 1) die Entwicklung der Hypertrophie , 2) der diastolischen Dehnbarkeit sowie
- 3) der kontraktilen Funktion des linksventrikulären Myokards zu gewinnen.

IV-3. Regression und Prävention der konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie

Analog zu den strukturellen Veränderungen an den Widerstandsgefäßen stellt die konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels einen Anpassungsprozeß des Herzens an die systemisch-arterielle Hypertonie dar. Es gibt jedoch Hinweise dafür, daß die Druckhypertrophie als potentieller Vorläufer einer späteren Dilatation des Ventrikels mit konsekutiv zunehmenden Pumpversagen anzusehen ist (29,218). Daher gilt es mittels einer geeigneten anti-hypertensiven Therapie nicht nur den erhöhten Blutdruck zu normalisieren,

sondern auch die Rückbildung einer bereits bestehenden Hypertrophie zu erreichen. Da jedoch möglicherweise zu Beginn der Behandlung schon ultrastrukturelle Veränderungen der Myofibrillen vorliegen, die als irreversibler Schaden des Myokards aufzufassen sind (90), muß es eigentliches Ziel einer Therapie sein, diese so frühzeitig zu beginnen, daß bereits die Entstehung einer Herzhypertrophie, neben den Schaden an anderen Organen, verhindert wird.

Die Ätiologie der genetisch bedingten Hypertonie ist sowohl beim Menschen als auch am Tiermodell der spontan hypertensiven Ratte unbekannt, daher ist eine kausale Therapie im Gegensatz zu sekundären Formen der Ventrikelbelastung (13,39,44,79,167) nicht möglich. Man kennt jedoch den hauptsächlich wirksam werdenden, direkten Faktor, der die konzentrische Druckhypertrophie des linken Ventrikels determiniert: die linksventrikuläre Wandspannung. Durch ein Dickenwachstum der Ventrikelwand kann selbst bei hohen systolischen Drucken eine entsprechende Wandspannungszunahme verhindert werden (72,74). Umgekehrt erwartet man sich von einer Wandspannungsabnahme als Folge einer anhaltenden Blutdrucksenkung den Rückgang oder die Prophylaxe der andernfalls auftretenden Hypertrophie.

IV-3.1. Medikamentöse Drucksenkung und Regression der Hypertrophie bei der spontan hypertensiven Ratte

Während der letzten zehn Jahre wurden die meisten der klinisch gebräuchlichen, antihypertensiv wirksamen Medikamente an der spontan hypertensiven Ratte (SHR) untersucht (6,110,124,146,151,176,179,180,203, 204,206,222,228,257). Das Alter der Tiere zu Beginn der Therapie war jedoch in allen Studien schon so weit fortgeschritten, daß ein manifester Hypertonus und eine parallel dazu entwickelte Hypertrophie bereits vorlagen. Die Abbildung 4a zeigt die unterschiedliche Wirksamkeit der verwendeten

Substanzen sowohl im Hinblick auf die Blutdrucksenkung als auch auf den Grad der erreichten Hypertrophieregression. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind zum Teil auf Differenzen in der Applikationsform und Dosierung der verwendeten Antihypertensiva sowie auf eine verschieden lange Behandlungsdauer zurückzuführen. Am interessantesten erscheint das Ergebnis, daß nicht jede Normalisierung des Blutdrucks gleichbedeutend mit einer entsprechenden Kontrolle der Herzhypertrophie sein muß. Beispielsweise führen antihypertensive Dosen von Guanethidin, das bei der SHR eine Flüssigkeitsretention auslöst, zu einer Zunahme des enddiastolischen Volumens und schließlich zu einer exzentrischen Hypertrophie, der typischen Antwort auf eine Volumenbelastung des Herzens (180).

In ähnlicher Weise führt die durch Minoxidil (204), Hydralazin (180) oder hohe Dosen von Captopril (110) ausgelöste Hyperzirkulation zu einer Abschwächung oder Neutralisierung der bezüglich einer Hypertrophiekontrolle günstigen Wirkung der gleichzeitig erreichten Blutdrucksenkung. Folglich kann sich eine antihypertensiv wirksame Therapie nur dann als brauchbar für eine Rückbildung oder Prävention der Hypertrophie erweisen, wenn sie nicht ihrerseits auf andere Weise die Zunahme der Myokardmasse stimuliert.

Die Frage nach der Wirkung von Betarezeptorenblockern auf den Blutdruck und die Herzhypertrophie der SHR wurde ausgesprochen widersprüchlich beantwortet.

Einerseits ließ sich beobachten, daß Propranolol eine Reduktion der links ventrikulären Muskelmasse bewirkte, ohne daß es zu einer Blutdrucksenkung kam (253). Sen e.a. (208) sahen weder eine Blutdruckabnahme noch einen Hypertrophierückgang nach 4-wöchiger Therapie mit Propranolol. Andere Untersucher fanden wiederum eine Abnahme des Blutdrucks zusammen mit einem entsprechenden Hypertrophierückgang (127, 144).

Eine spezielle Pharmakokinetik der Betarezeptorenblocker bei der Ratte

könnte diese unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Ljung e.a. (122) konnten zeigen, daß bei der SHR 20fache Dosen von Metoprolol erforderlich waren, um Plasmaspiegel zu erreichen, wie sie am Menschen unter Therapie gemessen werden.

Die von Lundin und Hallbäck-Nordlander (127) verabreichten hohen Dosen von Metoprolol trugen diesen Ergebnissen Rechnung, sie konnten auch, wie beschrieben, einen günstigen Effekt auf Blutdruck und linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen.

Auch mittels Hydralazin-Monotherapie ließ sich eine weitere Zunahme der Herzmuskelmasse verhindern (150), dagegen konnten, trotz eingetretener Blutdrucksenkung, Sen in zwei verschiedenen Studien (202,208) ebenso wie Pegram (169) keine Wirkung auf die Myokardmasse nachweisen, möglicherweise ist dies auf die jeweils nur relativ kurze Therapiedauer von 2 - 4 Wochen zurückzuführen.

Sen e.a. (208) erreichten ebenfalls eine Hypertrophieregression mit einer Kombination aus Betarezeptorenblocker (Propranolol) und Hydralazin, stellten aber fest, daß dies nur mit einem bestimmten Dosisverhältnis der beiden Pharmaka zu erreichen war.

Das Ergebnis, daß sich mittels zusätzlicher Betarezeptorenblockade mit Metoprolol bei vergleichbarer Blutdrucksenkung ein additiver Effekt hinsichtlich des Myokardmassenrückganges erzielen ließ, unterstützte die Hypothese (208), daß zumindest bei der SHR neben dem erhöhten Blutdruck auch direkte adrenerge Einflüsse auf das Myokard bei der Hypertrophieentwicklung eine Rolle spielen.

Weiterhin ist es denkbar, daß der Einfluss der Medikamente auf die Herzfrequenz ihre Wirksamkeit bezüglich einer Hypertrophiekontrolle mitbestimmt. Eine höhere Herzfrequenz bedeutet eine erhöhte Inzidenz des Spitzendrucks (150), was möglicherweise ebenfalls dazu beitrug, daß unter Hydralazin-Monotherapie (höhere Herzfrequenz) ein geringerer Hypertrophie-

rückgang zu verzeichnen war, als er sich unter einer Kombinationsbehandlung mit Metoprolol erreichen ließ.

IV-3.2. Antihypertensive Therapie und Prävention der Hypertrophie bei der spontan hypertensiven Ratte

Im Gegensatz zu allen bisher aufgeführten Untersuchungen wurde in der vorliegenden tierexperimentellen Studie versucht, mittels frühzeitig einsetzender antihypertensiver Therapie eine Prävention der Druckhypertrophie zu erreichen. Die Behandlung der Tiere begann im Alter von 4 Wochen, zu diesem Zeitpunkt ist, gegenüber primär normotonen Tieren, noch kein erhöhter Blutdruck nachweisbar (203,251).

Nach einer 30wöchigen Behandlung zeigte sich, daß sich sowohl mit Hydralazin-Monotherapie als auch mit der Kombination aus Hydralazin und Metoprolol der Blutdruck auf normalen Werten halten ließ, während auch die hohe Dosierung von Metoprolol alleine einen Druckanstieg nicht verhindern konnte.

Die relative Herzmuskelmasse war nach 30 Wochen Therapie in allen Gruppen gleich. Der im Vergleich mit primär normotonen Tieren eintretende Anstieg der Herzmuskelmasse (27,173) ließ sich daher auch mit den nachweislich drucksenkenden Behandlungsformen nicht verhindern.

Unter Metoprolol-Monotherapie kam es auch nach 60 Wochen zu keiner Normalisierung des Blutdrucks, jedoch führte ein weiterer Druckanstieg bei den unbehandelten Tieren dazu, daß sich die Blutdruckwerte unter alleiniger Betarezeptorenblockade jetzt von den Werten der unbehandelten Tiere ebenfalls unterschieden, da dieser zusätzliche Anstieg unter Therapie nicht auftrat. Ein Unterschied im Hypertrophiegrad ließ sich dennoch nach wie vor nicht nachweisen.

Hydralazin als Monotherapie und in Kombination mit Metoprolol hielten auch

nach 60 Wochen den Blutdruck auf normalen Werten, ein Intercomiel bezüglich der Myokardmasse wurde, verglichen mit den unbehandelten Tieren, jetzt mit beiden Therapieformen erreicht.

Die Ergebnisse eines früheren, ähnlichen Versuchsansatzes unserer Arbeitsgruppe, wonach sich im Anschluß an eine 40 - 50wöchige Therapie unter kombinierter Behandlung mit Metoprolol und Hydralazin eine signifikant geringere Myokardmasse nachweisen ließ, als unter Hydralazin Monotherapie (151), konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Da auch die damals gefundenen Unterschiede der Herzfrequenz nicht reproduzierbar waren, sind für diese Diskrepanz möglicherweise Unterschiede der ohnehin niedrigen Bioverfügbarkeit des Metoprolol (vergl. II-1.) bei verschiedenen Subspezies der SHR verantwortlich zu machen.

Unsere Ergebnisse sind als weiterer Hinweis darauf zu werten, daß nicht nur der erhöhte Blutdruck und die dadurch bedingte höhere Wandspannung alleine als auslösender Faktor für die sich entwickelnde Hypertrophie in Frage kommen (61).

Im Zeitraum der Hypertoniemanifestation, welcher der erwähnten prähypertensiven Phase folgt, wurde bereits von mehreren Untersuchern eine enge Koinzidenz von Hypertonie- und Hypertrophieentwicklung beobachtet, einige Autoren berichten sogar von einem Einsetzen einer Hypertrophie vor Auftreten des Blutdruckanstiegs (45,203,251).

Möglicherweise kommt es in der Manifestationsphase zu einer voneinander weitgehend unabhängigen Entwicklung von erhöhtem arteriellen Blutdruck und einer Hypertrophie von sowohl linkem als auch rechtem Ventrikel (158,175, 209). Die durch andere, genetisch determinierte Faktoren zumindest mitbedingte Entwicklung der Hypertrophie könnte den geringen Effekt einer ausschließlichen Prävention des Druckanstiegs während der ersten dreißig Wochen der Behandlung erklären.

Eine diesbezüglich wirksame Blutdrucknormalisierung konnte durch alleinige Therapie mit Metoprolol in unserem Versuchsansatz nicht erreicht werden. Hydralazin dagegen war sowohl bei Monotherapie als auch in der Kombination mit Metoprolol in der Lage, den Blutdruck jeweils soweit zu reduzieren, daß eine Prävention der zweiten Phase der Hypertrophie erreicht wurde.

IV-4. Die Entwicklung der myokardialen Steifigkeit im Rahmen einer
konzentrischen Hypertrophie,
Einfluss einer antihypertensiven Therapie

Als Ursache eines Anstieg des diastolischen Druckes und damit als potentieller Urheber von pulmonalen oder systemisch venösen Stauungserscheinungen kommen neben einer verminderten kontraktilen Leistungsfähigkeit des Myokards auch beeinträchtigte passive Füllungseigenschaften des Ventrikels in Betracht. Nach Abschluß der Relaxationsvorgänge hängt das Verhalten des Ventrikels in der Diastole von der Gesamtheit einer ganzen Reihe von Faktoren ab. Die wichtigsten davon sind: die Elastizität des Myokards, die Dicke der Ventrikelwand, Ventrikelgröße und -geometrie, ein von außen einwirkender Druck sowie der koronare Perfusionsdruck (73).

Häufig wird zur Beschreibung dieses diastolischen Ventrikelhaltens die "Compliance" verwendet, definiert als Quotient aus Volumenänderung und Änderung des ventrikulären Füllungsdruckes ($\Delta V / \Delta P$). Die sogenannte

"Kammersteifigkeit" entspricht dem Reziprok der Compliance.

Von entscheidender Bedeutung für die Charakterisierung der ventrikulären Füllungseigenschaften ist der existierende grundlegende Unterschied zwischen der Steifigkeit der Kammer als Ganzes und der Steifigkeit des Myokards an sich. Beispielsweise kann eine erhöhte Kammersteifigkeit lediglich Folge verdickter Kammerwände sein, ohne daß dabei die spezifischen Dehnungseigenschaften des Herzmuskelgewebes verändert sein müssen. Umgekehrt kann bei normaler Wanddicke eine Zunahme der Kammersteifigkeit durch eine Änderung der Gewebszusammensetzung z.B. bei Amyloidose, Hämochromatose oder einer diffusen Fibrose des Myokards bedingt sein. Schließlich ist es denkbar, daß Veränderungen der Herzmuskelzellen und ihrer Strukturen selbst zu einer Beeinflussung der Gewebsdehnbarkeit und letztlich der Ventrikelfüllung führen.

Bei bestehender konzentrischer Hypertrophie, bedingt durch Aortenstenose, systemische Hypertension oder hypertrophe Kardiomyopathie, ließen eine Vielzahl von klinischen (64,65,71,73,94,170,171) und tierexperimentellen (80,151,181) Untersuchungen als Folge der verdickten Kammerwände erwartungsgemäß eine Zunahme von enddiastolischem Druck und Kammersteifigkeit erkennen.

Daneben zeigte sich, daß im Fall der essentiellen Hypertonie eine frühzeitig einsetzende antihypertensive Therapie die Entwicklung der konzentrischen Hypertrophie verhindern kann (siehe Kap. III), was über die dünnere Ventrikelwand bereits eine geringere Kammersteifigkeit bewirkt.

Im Gegensatz zur Kammersteifigkeit sind jedoch die Steifigkeit des Herzmuskelgewebes selbst und ihre Entwicklung im Rahmen einer konzentrischen Hypertrophie insbesondere als Folge einer genetisch bedingten Hypertonie nach

wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Es war daher das Ziel unserer Untersuchungen, folgende, offen stehende Fragen zu klären:

- 1) Hat die konzentrische Hypertrophie, insbesondere im Rahmen eines genetisch bedingten arteriellen Hypertonus, eine Veränderung der myokardialen Steifigkeit zur Folge ?
 - 2) Hat eine wirksame, medikamentöse Blutdrucksenkung, welche frühzeitig genug einsetzt, um eine Prävention der konzentrischen Hypertrophie zu erlauben, einen Einfluß auf die Entwicklung der myokardialen Steifigkeit ?
- Gibt es pharmakonspezifische Effekte, welche unabhängig von der Blutdrucksenkung die myokardiale Steifigkeit beeinflussen ?

IV-4.1. Begriffsdefinitionen

Die experimentelle Untersuchung und Beschreibung der myokardialen Dehnbarkeit, basierend auf den Grundlagen der Elastizitätstheorie, erfordert zunächst eine exakte Definition der verwendeten Begriffe und mathematischen Beziehungen, da ein großer Teil der widersprüchlichen Ergebnisse und Fehlinterpretationen in der Literatur sich auf die Anwendung unterschiedlicher Terminologien zurückführen läßt (137).

Da die in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen in Anlehnung an Veröffentlichungen englischsprachiger Autoren (137 - 140) durchgeführt wurden, werden im folgenden die dort verwendeten Begriffe unverändert übernommen, sie lassen sich im übrigen auch häufig nicht bedeutungsgerecht übersetzen.

"stress" (= Spannung) wird definiert als Kraft pro Querschnittsfläche des untersuchten Objekts. Die gebräuchlichen Einheiten sind g/cm^2 oder dynes/cm^2 .

"strain" (= Verformung, Längendeckung) ist das Resultat der Anwendung des stress und eine dimensionslose Größe. Zwei Definitionen finden allgemeine Anwendung:

- Lagrangian strain $= (l - l_0) / l_0$
- natural strain $= \ln (l / l_0)$

wobei jeweils l die augenblickliche Länge und l_0 die Länge des Objekts im unelasteten Zustand darstellen. Der natural strain stellt die für biologische Materialien geeignetere Definition dar, da u.a. hierbei kein unveränderlicher Querschnitt vorausgesetzt wird (57,137).

Die Dehnungscharakteristik der meisten biologischen Materialien, welche einer uniaxialen Spannung ausgesetzt werden, folgt dem Verlauf einer Exponentialfunktion und kann durch eine Funktionsgleichung mit den Variablen stress (σ) und strain (ϵ) approximativ beschrieben werden:

$$\sigma = A e^{K_m \epsilon} + B$$

Der erste Differentialquotient dieser Gleichung repräsentiert die Steigung der Funktion an jedem Punkt der stress-strain Beziehung und wird als "elastic stiffness E_m " bezeichnet.

$$E_m = d\sigma / d\epsilon = K_m A e^{K_m \epsilon}$$

E_m läßt sich unter Verwendung der Grundgleichung ausdrücken als

$$E_m(\sigma) = K_m \sigma + C \quad \text{wobei} \quad C = -K_m B = \text{const. ist.}$$

Es existiert also eine lineare Abhängigkeit zwischen der allgemeinen Exponentialfunktion, welche die Dehnungscharakteristik z.B. eines Papillarmuskels beschreibt und ihrem ersten Differentialquotienten. Der Steigungskoeffizient K_m der diese Abhängigkeit beschreibenden Funktionsgeraden wird als "elastic stiffness constant K_m " bezeichnet und als Maß der myokardialen Steifigkeit verwendet (137 - 143).

IV-4.2. Das morphologisch-strukturelle Korrelat der myokardialen Steifigkeit

Die Myofilamente Actin und Myosin sind als strukturelle Grundlage der aktiven Myokardfunktion allgemein akzeptiert.

Weit weniger dagegen ist über die Lokalisation derjenigen Elemente bekannt, welche einer passiven Dehnung des Myokards den elastischen Widerstand entgegensetzen, der die Entwicklung der typischen Ruhespannung bedingt.

Das in den Modellen von Maxwell und Voigt als parallelelastisches Element bezeichnete theoretische Strukturkorrelat der myokardialen Steifigkeit war und ist Gegenstand vielfältiger Hypothesen.

Im Skelettmuskel, der erst bei hohen Sarkomerlängen eine nennenswerte Ruhespannung liefert, wurde diese passive Ruhespannungsentwicklung klassischerweise dem Sarkolemm und anderen kollagenen Stützstrukturen zugeschrieben (182,212). Wollte man die am Myokard bereits bei kleinen Sarkomerlängen meßbare Spannung ebenfalls auf diese Elemente zurückführen, ließe sich dies allenfalls mit der geringeren Größe der Herzmuskelzellen und dem daher relativ höheren Anteil an sarkolemalem Material erklären (216).

Der Vorschlag, verbleibende aktive Kreuzbrücken könnten auch in der Diastole eine Spannungsentwicklung bewirken, stammte erstmals von Hill (89), und wurde durch Ergebnisse unterstützt, welche eine Beeinflussbarkeit der diastolischen Ruhespannung durch positiv und negativ inotrope Maßnahmen zeigten (124,196). Dennoch bleibt aufgrund von Untersuchungen mit Hilfe der Doppelimpulsstimulation (54,215) weiterhin umstritten, welche Rolle restliche Querbrücken im Rahmen der Spannungs-Längenbeziehung des ruhenden Herzmuskels spielen.

Neben den aktiven Myofilamenten wurden weitere intrazelluläre fadenförmige Strukturen angenommen, welche die gegenüber dem Skelettmuskel erhöhte Ruhesteifigkeit, insbesondere aber den exzessiven Spannungsanstieg bei

Dehnung von Muskelpräparaten über die optimale Länge L_{max} hinaus, erklären sollten: sogenannte C-Filamente (69), C-Filamente (183) ultradünne Fäden, die sich von Z-Streifen zu Z-Streifen erstrecken sollten (183) sowie das intrazellulär isolierte elastische Protein "Connectin" (57,128,129). Vielfach wird das interstitielle Bindegewebe zur Erklärung der diastolischen Steifigkeit herangezogen, nicht zuletzt einfach deshalb, weil es an vielen anderen Stellen des Organismus die Funktion des "Lastenträgers" übernimmt (21,22,63).

Jedoch zeigt das Interstitium keine Anordnung des Kollagens, welche dessen spezifische Rolle bei der Entwicklung einer diastolischen Spannung nahelegt (57). Da außerdem Untersuchungen zeigen, daß z.B. im Alter trotz steigender Kollagenkonzentration (100,138,243) es vielmehr zur Zunahme der ventrikulären Dehnbarkeit kommt (140), bei der Aortenstenose des Menschen trotz vermehrtem Kollagengehalt auch normale Steifigkeitswerte gemessen wurden (166,171), liegt der Schluß nahe, daß eher die "strategische Verteilung" (57) als die Gesamtmenge des Kollagens für den diastolischen Dehnungswiderstand des Myokards eine Rolle spielt.

Im Gegensatz zum interstitiellen Kollagen zeigt das von Crenstein (160) 1980 gefundene, als "cell-surface-cables" bezeichnete System von fibrillären Strukturen, welche in die Glykokalix der Zelloberfläche eingebettet sind, einen der Muskeloberfläche parallelen Verlauf und trägt möglicherweise zur diastolischen Gewebssteifigkeit bei. Unterstützt wird dies durch neueste Untersuchungen von Fish (57), der an isolierten Herzmuskelzellen von Hamstern nachweisen konnte, daß zumindest ein Teil der Ruhespannung des Myokards von Strukturen innerhalb der Zelle oder auf deren unmittelbarer Oberfläche erzeugt wird.

IV-4.3. Konzentrische Hypertrophie und Entwicklung der myokardialen Steifigkeit

4.3.1. Klinische Studien

Die Ursache einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels ist dessen chronische Druckbelastung als Folge entweder einer valvulären Stenose der Ausflußbahn oder, häufiger, eines chronisch erhöhten systemisch-arteriellen Blutdrucks.

Basierend auf den von Gaasch e.a. (64,65) durchgeführten Untersuchungen der Ventrikelcompliance bei Aortenstenose führten Mirsky e.a. (137,138)

Berechnungen der myokardialen Stiffnesskonstante K_m durch und konnten ebenso wie Fester und Samet (55) eine Zunahme der Myokardsteifigkeit nachweisen.

Peterson (171) und Pasipoularides (166) berichteten jedoch von einer normalen Herzmuskelsteifigkeit bei Patienten mit Aortenstenose. Hess e.a. (88) konnten zeigen, daß die ausschließliche Zunahme der Myokardmasse im Rahmen der konzentrischen Hypertrophie bei AS keine Zunahme der muskulären Steifigkeit bedingte, solange die schließlich sich entwickelnde interstitielle Fibrose unter 20 % der Myokardmasse blieb. Eine Zunahme der Steifigkeit wurde erst bei Einsetzen der konsekutiven Kardiomyopathie beobachtet, welche mit einer massiven interstitiellen Fibrose einhergeht.

Es ist bekannt, daß das Myokard von Patienten mit essentieller Hypertonie einen erhöhten Gehalt an kollagenem Bindegewebe gegenüber Normalpersonen aufweist (168).

Abnorme diastolische Füllungseigenschaften wurden von Inouye e.a. (94) mit Hilfe echokardiographischer Untersuchungen sogar bei mäßig hypertonen Patienten gefunden, deren Ventrikel keine erkennbare Hypertrophie aufwies.

Die Autoren ließen jedoch offen, ob dies als Hinweis auf eine erhöhte myokardiale Steifigkeit zu werten ist, oder sich lediglich darauf zurückführen läßt, daß eine gering ausgeprägte Hypertrophie mit der Methodik nicht zu erfassen war.

Invasive Messungen, welche eindeutige Rückschlüsse auf die Entwicklung der myokardialen Steifigkeit bei essentieller Hypertonie zuließen, liegen bisher nicht vor, da sie im Rahmen der erforderlichen Diagnostik nicht indiziert sind.

4.3.2. Experimentell induzierte Druckbelastung

Ein häufig angewendetes Modell zur Induktion einer konzentrischen Hypertrophie am Tier ist die operative Verengung einer der vom Herzen abgehenden Arterien mit der Folge einer chronischen Druckbelastung des betroffenen Ventrikels. Bei akuter Pulmonalkonstriktion an Katzen oder Kaninchen lieferten die Untersuchungen rechtsventrikulärer Papillarmuskeln sowohl Ergebnisse, die eine Steigungszunahme der "stress-strain"-Beziehungen zeigten (4,105,113,152), als auch andere, die wiederum keinen Unterschied zu unversehrten Kontrolltieren erkennen ließen (37,77,81,242,248).

Ebenso widersprüchliche Ergebnisse fanden sich nach Aortenkonstriktion und den Messungen an linksventrikulären Papillarmuskeln: Eing e.a. (15) fanden eine Zunahme, Grimm (68) und Jacob (96) keine Änderung von Ruhespannung und Verlauf der Ruhedehnungskurven.

Nach den Ergebnissen von Williams und Potter (247,248) schien es jedoch von entscheidender Bedeutung zu sein, wie abrupt es zum Einsetzen der Druckbelastung kam.

Bei akuter Pulmonalkonstriktion erwachsener Katzen beobachteten diese Autoren neben einer vorübergehenden Depression der kontraktilen Funktion im weiteren Verlauf ein Ansteigen der Kollagenkonzentration im Herzmuskelgewebe sowie

eine Zunahme der myokardialen Steifigkeit. Basierend auf den Ergebnissen von Bishop und Meelson (18), wonach sich in Ventrikeln im Gefolge einer akuten Pulmonalkonstriktion myokardiale Nekrosen und eine nachfolgende interstitielle Fibrose finden lassen, nahmen Williams und Potter eine myokardiale Schädigung an, welche als Folge einer akuten Druckbelastung auftritt und ihrerseits Ursache der fibrösen Ersatzgewebebildung mit gleichzeitiger Zunahme der myokardialen Steifigkeit ist.

In einer parallelen Versuchsserie dieser Autoren wurde die Pulmonalarterie junger Katzen mittels Ligatur nicht mehr verengt, sondern lediglich konstant gehalten, so daß es im Verlauf des fortschreitenden Wachstums der Tiere zu einer allmählich sich entwickelnden Pulmonalstenose und Rechtsherzhypertrophie kam.

Die Papillarmuskeln dieser Ventrikel zeigten im Alter von 52 Wochen keine Änderung der myokardialen Steifigkeit. In einem ähnlichen Versuchsansatz am Hund wurden diese Ergebnisse bestätigt (210).

Bei der ebenfalls langsam sich entwickelnden Hypertrophie im Rahmen einer renalen Hypertonie nach mäßiggradiger Nierenarterienstenose beobachteten Capasso e.a. (30) nach 10 Wochen keinen Unterschied der Muskeldehnbarkeit im Vergleich mit Kontrolltieren. Dagegen ließ sich nach rapidem Blutdruckanstieg als Folge eines vollständigen "clipping" der Nierenarterie (Goldblatt-Hypertonie) bereits nach 6-8 Wochen eine ausgeprägte Steigungszunahme der stress-strain-Beziehungen untersuchter Papillarmuskeln feststellen (91). Gleichzeitig kam es zu einer Zunahme des interstitiellen Raumes als Ausdruck der eingetretenen diffusen Fibrose.

Unabhängig von den Unterschieden in den Versuchsbedingungen, Tiermodellen und Ursachen der Hypertrophie sowie der teils widersprüchlichen Ergebnisse, lassen sich für die experimentell induzierte konzentrische Myokardhypertrophie folgende Schlüsse ziehen:

Zumindest über die berichteten kurzen bis mittelfristigen Beobachtungszeiträume hinweg scheint lediglich die Akuität der einsetzenden Druckbelastung entscheidend dafür zu sein, ob sich eine Zunahme der myokardialen Steifigkeit entwickelt oder nicht.

Kommt es zur Zunahme der Steifigkeit, liegt dem eine diffuse interstitielle Fibrose zugrunde, die sich ihrerseits im Fall der akuten Widerstandserhöhung als Ersatzgewebe für myokardiale Nekrosen ausbildet.

Erlaubt dagegen eine langsam zunehmende Belastung des Ventrikels die parallele Entwicklung einer kompensatorischen Hypertrophie, so scheint sich daraus, zumindest vorläufig, keine Konsequenz für die myokardiale Steifigkeit zu ergeben.

Die angeführten Ergebnisse klinischer Untersuchungen der AS des Menschen bestätigen dieses Konzept.

4.3.3. Modell einer genetisch bedingten Hypertonie:

Die spontan hypertensive Ratte

Alle verfügbaren Untersuchungen zur myokardialen Steifigkeit am Tiermodell der essentiellen Hypertonie wurden an der spontan hypertensiven Ratte durchgeführt. Auch hier finden sich sehr widersprüchliche Ergebnisse. Bing e.a. (17) fanden jeweils im Alter von 25, 50 und 75 Wochen keine Unterschiede der bei L_{max} gemessenen Ruhespannungen, ebenso konnte Mirsky (140) nach unveröffentlichten Daten von Pfeffer e.a. keine Unterschiede bei Vergleich der Steifigkeitskonstanten nach 25 und 95 Wochen nachweisen. (143) führt Mirsky (143) wiederum Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Pfeffer an, welche nach wie vor nach 25 und 50 Wochen keine Unterschiede der Myokardsteifigkeit zeigen, jedoch einen signifikanten Anstieg der errechneten Steifigkeitskonstante nach 75 und 100 Wochen erkennen lassen. Dies stimmt

überein mit Ergebnissen von Holubarsch (91) und Bürger (28), wonach sich, verglichen mit normotensiven Tieren, bei der SHR während der ersten 15-40 Wochen keine Unterschiede feststellen lassen. Im Alter von etwa 60 (Bürger) bis 80 Wochen (Holubarsch) zeigt die Stiffnesskonstante jedoch einen signifikanten Anstieg.

Im unbehandelten SHR-Kollektiv der vorliegenden Untersuchung ließ sich wiederum im Alter von 65 Wochen kein Unterschied von Ruhespannung und Stiffnesskonstante gegenüber den jüngeren Tieren erkennen.

Insgesamt zeigen die bisherigen Ergebnisse, daß die konzentrische Hypertrophie der SHR über einen längeren Zeitraum die myokardiale Steifigkeit unbeeinflusst läßt, ähnlich der allmählich induzierten experimentellen Hypertrophie. Schließlich kommt es jedoch, frühestens nach etwa 60 bis 80 Wochen, zu einem relativ schnellen Anstieg der Herzmuskelsteifigkeit. Die Variabilität des Zeitraums vor Einsetzen der Steifigkeitszunahme läßt sich beispielsweise mit Unterschieden der verwendeten Subspezies erklären. Die Ursache dieses spät einsetzenden Steifigkeitsanstiegs ist unbekannt, läßt sich jedoch ebenfalls auf eine Zunahme des interstitiellen Raumes, d.h. auf eine diffuse Fibrose des Myokards zurückführen (91). Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit den etwa gleichzeitig auftretenden ersten Zeichen einer myokardialen Dysfunktion (vergl. IV-5.2.), was durchaus Parallelen zur Entwicklung der konzentrischen Hypertrophie bei Aortenstenose mit schließlich kongestiver Kardiomyopathie erkennen ließe.

IV-4.4. Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung der myokardialen Steifigkeit

Trotz der großen Zahl von Studien, welche sich mit den Auswirkungen diverser antihypertensiver Therapieschemata auf die Entwicklung der Hypertrophie sowie der aktiven Myokardfunktion befassen, finden sich nur wenig Hinweise auf einen Effekt bezüglich der myokardialen Steifigkeit.

Mirsky (142,143) berichtet, daß sich durch eine im Alter von 12 Monaten einsetzende antihypertensive Therapie mit Guanethidin bzw. Hydralazin jeweils die Steifigkeitszunahme nicht beobachten ließ, die im unbehandelten Kollektiv nach 18 Monaten auftrat. Gleichzeitig zeigte sich auch eine verbesserte aktive Funktion des Myokards. Dies bedeutet, daß eine Prävention, möglicherweise auch nur eine zeitliche Verschiebung der oben beschriebenen Vorgänge mittels antihypertensiver Therapie möglich ist.

In einem früheren Versuchsansatz unserer Arbeitsgruppe (147) zeigte sich, daß die anhand von Druck-Volumen Beziehungen und der Geometrie von intakten Ventrikeln errechnete (137) myokardiale Steifigkeit nach 40 Wochen antihypertensiver Therapie keinen Unterschied zu den unbehandelten Tieren erkennen ließ. Die Behandlung wurde mit Metoprolol und Hydralazin in den gleichen Dosierungen durchgeführt und ebenso frühzeitig begonnen, wie in der hier vorliegenden Untersuchung.

Da in einem Alter von 45 Wochen noch von keinem Untersucher ein Anstieg der myokardialen Steifigkeit bei unbehandelten SHR gefunden wurde, ist es verständlich, daß sich ein möglicher präventiver Effekt einer Therapie zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachweisen ließ.

In den vorliegenden Untersuchungen am Papillarmuskel war jedoch auch nach 65 Wochen noch kein Unterschied der Steifnesskonstante unbehandelter SHR im Vergleich zu den jüngeren Tieren erkennbar. Die Phase des schließlichen

Steifigkeitsanstiegs konnte also auch in diesem Fall nicht erfaßt werden, dementsprechend war auch hier kein Unterschied zu den therapierten Gruppen zu erwarten.

Betrachtet man die Ruhespannung bei L_{max} , so fällt auf, daß in den mit Hydralazin behandelten Gruppen diese während der zweiten Hälfte der Therapiedauer sogar angestiegen war. Ein Unterschied zu den gleichaltrigen Kontrolltieren fand sich nach 6wöchiger Hydralazin Monotherapie.

Trotz des fehlenden Unterschieds bei Vergleich der myokardialen Steifigkeitskonstanten ist dieser Anstieg der Ruhespannung unter Hydralazin Therapie als Zeichen für eine Abnahme der Dehnbarkeit des Myokards zu werten. Folgende Ursachen kommen hierfür in Betracht:

Einerseits ist eine Hydralazin-spezifische Wirkung auf die Strukturen, welche das Substrat der myokardialen Steifigkeit darstellen, zu diskutieren. Zum anderen wäre es vorstellbar, daß ein druckbelastungsunabhängiger Stimulus der Fibrozyten, wie er für die SHR bereits postuliert wurde (91), zu einer beginnenden Fibrose geführt hat. Diese Veränderung des Stützgewebeanteils käme bei hypertrophiertem Myokard, relativ zur Herzmuskelmasse, weniger zum Tragen, als an dem Myokard, welches die effektivste Hypertrophieprävention erfahren hat und damit das geringste Verhältnis von Muskelgewebe zu Stützstruktur aufweist. Ein relativ erhöhter Gehalt an diffusem interstitiellen Kollagen könnte auf diese Weise eine vermehrte Ruhesteifigkeit bewirken (232).

Die bereits angeführten Ergebnisse von Mirsky, wonach es unter Hydralazin Therapie zur Prävention eines nach 18 Monaten auftretenden Steifigkeitsanstiegs kommt, stellen nicht notwendigerweise einen Widerspruch zu den vorgestellten Ergebnissen dar. Der unter weiterer Druckbelastung bei der unbehandelten SHR nach etwa 60 - 80 Wochen schließlich zu erwartende massive Anstieg der Muskelsteifigkeit läßt sich durch eine Druckkontrolle mittels Hydralazin Therapie verhindern, wodurch sich möglicherweise die

Verhältnisse wieder umkehren.

An dieser Stelle bleibt anzumerken, daß insgesamt drei Muskeln der unbehandelten Kontrollgruppe des 65 Wochen alten Kollektivs von der Auswertung ausgenommen werden mußten, da sie einen zu hohen Muskeldurchmesser aufwiesen, und damit einem der vor Studienbeginn festgesetzten Ausschußkriterien entsprachen (vergl. II-2.1.). Zwei dieser Muskeln, deren zu hoher Muskeldurchmesser erst nach Auswertung der Vermessungsphotos festgestellt wurde, wurden dennoch untersucht. Für beide errechnete sich eine erheblich höhere Stiffness-Konstante K_m . Es kann nicht entschieden werden, ob dies im Sinne einer Steifigkeitszunahme des Myokards im Rahmen der Grunderkrankung oder lediglich als Folge einer mangelnden Diffusionsversorgung des Muskelkerns während der Untersuchung mit konsekutivem Rigoreffekt zu werten ist. Es bleibt also die entscheidende Frage offen, ob eine methodikbedingte Selektion die Mitauswertung derjenigen Muskeln verhinderte, bei welchen es zu dem schließlichen Stiffness-Anstieg bereits gekommen war, so daß ein fälschlich niedrigerer durchschnittlicher Wert der Stiffness-Konstanten K_m bei den 65 Wochen alten, unbehandelten SHR ermittelt wurde.

IV-4.5. Schlußfolgerungen

Die vorgestellten Ergebnisse lassen zusammenfassend die Folgerungen zu:

1. Die myokardiale Steifigkeit sowie die gemessene Ruhespannung bleiben bei der spontan hypertensiven Ratte bis zu einem Alter von über 65 Wochen unverändert.

2. Da nach bisher vorliegenden Erkenntnissen, auch im Vergleich mit normotonen Tieren, die langsam sich entwickelnde konzentrische Hypertrophie der SHR zunächst keine Auswirkungen auf die myokardialen Dehnungseigenschaften zeigt, läßt sich diesbezüglich kein protektiver Effekt einer antihypertensiven Therapie erwarten. Unsere Ergebnisse bestätigen dies.

3. Es ist jedoch möglich, daß es unter Hydralazin Therapie zu einer Abnahme der myokardialen Dehnbarkeit kommt. Auf pharmakonspezifische Wirkungen von Metoprolol fanden sich keine Hinweise.

IV-5. Die kontraktile Myokardfunktion im Rahmen einer konzentrischen Hypertrophie, Einfluss einer antihypertensiven Therapie

Ebenso wie die Entwicklung der myokardialen Steifigkeit unterliegt die Frage nach dem kontraktile Verhalten und der Pumpfunktion druckhypertrophierter Herzen einer kontroversen Diskussion.

Einerseits ermöglichen erst die Hypertrophie und andere Kompensationsmechanismen die Aufrechterhaltung der Pumpfunktion im Anfangsstadium der kardialen Drucküberlastung. Häufig führt dennoch eine exzessive und anhaltende Überlastung schließlich zur Herzinsuffizienz. Ob allerdings die einzelne hypertrophierte Muskeleinheit eine normale oder reduzierte kontraktile Funktion aufweist, war lange Zeit umstritten. Neuere Studien zeigen, daß es keine einheitliche Antwort auf diese Frage gibt. Vielmehr existiert ein "pathologisches Kontinuum" (221) der systolischen Muskelfunktion, das von normalem kontraktile Verhalten bei

Ventrikelüberfunktion bis zu eindeutiger myokardialer Dysfunktion mit Zeichen eines ventrikulären Pumpversagens reicht.

Bereits 1965 postulierte Meerson (134) drei Stadien der Herzhypertrophieentwicklung als Antwort auf eine Drucküberlastung. Das erste Stadium charakterisierte er als kurze Phase der Myokardüberfunktion eines noch nicht ausreichend hypertrophierten Herzen, dem ein relativ lange anhaltendes Stadium der stabilen Hyperfunktion bei kompensierender Hypertrophie folgt. Im dritten und letzten Stadium postulierte Meerson eine langsame Erschöpfung des Herzens mit verminderter Leistungskapazität des Myokards, welche zunächst durch einen weiteren Anstieg der Myokardmasse ausgeglichen werden kann, schließlich aber zu einer eingeschränkten Funktion des ganzen Herzen führt.

Für den genetisch bedingten Hypertonus der spontan hypertensiven Ratte konnte nachgewiesen werden, daß sich mittels antihypertensiver Therapie die Entwicklung der Druckhypertrophie vermeiden läßt (vergl. IV-3.2.).

Hämodynamische Studien zeigten außerdem, daß hierdurch auch die schließlich einsetzende Abnahme der kardialen Pumpfunktion verhindert werden kann (148,179,180).

Unsere Untersuchungen am linksventrikulären Papillarmuskel der SHR erfolgten daraufhin mit dem Ziel, die Auswirkung einer frühzeitig einsetzenden antihypertensiven Langzeitmedikation auf die Entwicklung der myokardialen Kontraktilität zu erfassen. Folgende Fragen standen dabei im Vordergrund:

1. Hat eine Langzeitmedikation mit den Antihypertensiva Metoprolol und Hydralazin einen Einfluß auf das kontraktile Verhalten des Myokards ?

Läßt sich ein solcher Einfluß auf eine erreichte Drucksenkung, eine eventuelle Prävention der Hypertrophie oder auf pharmakonspezifische Wirkungen der genannten Medikamente zurückführen ?

2. Welche Änderungen der myokardialen Kontraktilität ergeben sich im Stadium der hämodynamischen Funktionsdekompensation ?

Bewirkt die Therapie mit Metoprolol und Hydralazin eine Prophylaxe solcher Veränderungen ?

IV-5.1 Begriff der Kontraktilität

Die objektiv meßbaren Parameter der Muskelleistung sind bei fehlender Einflußnahme hormonaler und neuronaler Regulationsmechanismen sowohl von der Vordehnung der kontraktilen Strukturen, als auch von deren spezifisch-intrinsischer Leistungsfähigkeit abhängig. Letztere wird allgemein als "Kontraktilität" des Myokards bezeichnet. Entsprechend definiert man unterschiedliche Kontraktilität als unterschiedliche Fähigkeit des Myokards, bei gleichem Vordehnungsgrad Arbeit zu verrichten.

Derzeit ist es schwierig, eine zutreffende und umfassende Beschreibung des Begriffs der Kontraktilität zu geben (103).

Theoretisch bewirken einerseits die Erhöhung der Anzahl der aktiven Querbrücken (verstärkte maximale isometrische Spannungsentwicklung: dT_{max}) andererseits die erhöhte Umsatzrate der Myosin-ATPase (höhere isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit: dL/dt_{max}) eine Verschiebung der Kraft-Geschwindigkeits-Kurve nach oben. Beides ist gleichbedeutend mit einer Erhöhung der myokardialen Fähigkeit, Arbeit zu verrichten (215). Aber auch die Zeit ist eine Determinante der mit entsprechendem Energieverbrauch gekoppelten, biologischen Arbeit. Beispielsweise bedeuten das verlängerte Halten von T_{max} oder auch ein beschleunigtes Erreichen von dL/dt_{max} jeweils die Verrichtung vermehrter Arbeit durch den Herzmuskel (23,103,165).

Bei vergleichenden Untersuchungen zur Ermittlung unterschiedlicher

myokardialer Kontraktilität muß also in jedem Fall berücksichtigt werden:

1. Das Ausmaß der Spannungsentwicklung und der Verkürzung der Muskulatur,
2. die Geschwindigkeit des Ablaufs und der Rückbildung
sowie
3. die zeitliche Andauer dieser Vorgänge

Dabei muß der Grad der Vordehnung definiert sein.

IV-5.2 Konzentrische Hypertrophie und myokardiale Kontraktilität

5.2.1. Klinische Ergebnisse

In letzter Zeit beschäftigte sich eine ganze Reihe von Studien mit der Frage, ob bei Patienten mit Überdruck-belastetem und konsekutiv hypertrophiertem Herzen die kontraktile Funktion des Myokards eingeschränkt ist oder nicht. Die Schwierigkeit mittels indirekter Messungen, ohne exakte Berücksichtigung von Vor- und Nachlaständerungen, eine Aussage über das myokardiale Kontraktionsvermögen treffen zu müssen, führte zur Anwendung einer Vielzahl von verschiedenen angiographischen und echokardiographischen Methoden. Relativ normale Kontraktilitätsindices fanden sich bei Patienten mit kompensierter Aortenstenose. Bei erheblicher Klappenverengung und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz zeigte sich eine Einschränkung der kontraktilen Funktion (96,116,132,211,220), sowie eine Vergrößerung des enddiastolischen Volumens und des enddiastolischen Drucks (132,220). Die verminderte Auswurfleistung des Ventrikels war entweder Folge einer verminderten myokardialen Kontraktilität (31,92) oder auf die exzessive Nachlasterhöhung (31,78) oder eine Kombination beider Faktoren (92)

zurückzuführen.

Zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie am Patienten mit Aortenstenose erhoben worden waren, kamen auch mehrere Studien, welche sich mit der kontraktile Funktion konzentrisch hypertrophierter Herzen im Rahmen einer essentiellen Hypertonie befaßten.

Die Herzkatheteruntersuchungen von Strauer (227) ließen erkennen, daß Patienten mit kompensierter essentieller Hypertonie ohne koronare Herzerkrankung eine normale bis supranormale Ventrikelfunktion aufwiesen. Sobald jedoch eine Zunahme des enddiastolischen Volumens eintrat, zeigten sich erhebliche globale Kontraktionsstörungen sogar in Ruhe.

Bei Verwendung von Kontraktilitätsindices, welche von Vor- und Nachlast weitgehend unbeeinflusst bleiben, konnten Chakko e.a. (34) und Inouye (94) mit Hilfe echokardiographischer Untersuchungen ebenfalls nachweisen, daß das Myokard eines Hypertonikers bei fehlenden Zeichen einer Herzinsuffizienz eine normale kontraktile Funktion aufweist. Für Patienten, deren arterielle Hypertonie durch Insuffizienzzeichen kompliziert wurde, errechneten sich eingeschränkte Indices.

Die Reduktion der Kontraktilität ließ sich, ähnlich den Ergebnissen bei Aortenstenose, mit dem Grad der Hypertrophie bzw. mit der echokardiographisch ermittelten, enddiastolischen Wanddicke korrelieren (231).

5.2.2. Experimentell induzierte Druckbelastung

Am Tiermodell erlaubt die experimentell induzierte Nachlasterhöhung Dauer und Ausmaß der Druckbelastung des Herzens zu kontrollieren und damit den Grad der eintretenden konzentrischen Hypertrophie zu bestimmen.

Eine häufig angewendete Methode zur Induktion der Hypertrophie eines Ventrikels ist die operative Verengung des jeweiligen arteriellen

Hauptgefäßes. Ein Großteil der Untersuchungen, welche Ergebnisse zum myokardialen Kontraktionsverhalten in verschiedenen Stadien der Hypertrophie lieferten, wurden an unterschiedlichen Tiermodellen mit künstlicher Aorten- oder Pulmonalkonstriktion gewonnen.

Bei relativ geringgradiger Pulmonalkonstriktion und entsprechend nur leichter Rechtsherzhypertrophie fanden sich kein Defizit der kontraktile Funktion bzw. normale Werte für isotonische Verkürzung und isometrische Spannungsentwicklung bei Untersuchung rechtsventrikulärer Katzen-Papillarmuskeln (164).

Eine Beeinträchtigung dieser Parameter trat jedoch ein bei zunehmendem Ausmaß von Konstriktion und konsekutiver Hypertrophie. Eine mäßiggradige Zunahme der Myokardmasse war begleitet von einer bleibenden Abnahme der gemessenen Verkürzungsgeschwindigkeit der Papillarmuskeln. Die Funktionsparameter der isometrischen Kontraktion zeigten dagegen nach einer kurzen Phase der Depression wieder normale Werte, lediglich die Dauer der Kontraktion schien verlängert zu bleiben (Untersuchungen am Kaninchen und an der Katze: 4,58,81,86,130,152,218,245,247).

Hochgradige Konstriktion und entsprechend schwere Hypertrophie führten zum Pumpversagen des Ventrikels und zur Abnahme sowohl der isotonischen als auch isometrischen Papillarmuskelfunktion (10,37,77,105,218).

Die Rückbildung der zunächst beobachteten kontraktile Funktionseinschränkung bei mäßiggradiger Pulmonalverengung nahmen Williams und Potter (248) zum Anlaß, die Brauchbarkeit des Hypertrophie Modells nach akuter Widerstandserhöhung zu diskutieren. Sie vermuteten eine initiale Schädigung des Myokards durch die akute Obstruktion und stützten sich dabei auf die Untersuchungen von Bishop und Meelson (18), welche nach akuter Pulmonalkonstriktion das Auftreten myokardialer Nekrosen nachgewiesen hatten. Cooper e.a. (42) stellten daher ein Tiermodell mit chronisch progressiver Druckbelastung vor (vergl. auch IV-4.3.2.). Die langsam sich entwickelnde,

schließlich jedoch erhebliche Hypertrophie vermied einen Myokardschaden durch die akut einsetzende Ventrikelbelastung.

Dennoch fand sich auch hier nach 60 Wochen eine Einschränkung von isotonischer Verkürzungsgeschwindigkeit und isometrischer Spannungsentwicklung gegenüber den Kontrolltieren.

Die Frage, ob die am Papillarmuskel erhobenen Ergebnisse sich auch auf die Verhältnisse am intakten Ventrikel übertragen lassen, wurde durch die Untersuchungen von Spann e.a. (218) beantwortet. Diese Autoren berichteten von einer in ähnlicher Weise nachweisbaren Funktionseinschränkung des intakten Ventrikels und des daraus entnommenen Papillarmuskels nach künstlicher Pulmonalkonstriktion.

Das auf diesen Ergebnissen aufbauende Konzept, daß sich eine kontraktile Dysfunktion in direkter Korrelation zum Ausmaß der Ventrikelbelastung und dem dadurch determinierten Grad der Hypertrophie einstellt, ließ sich auch durch ähnliche Untersuchungen am linken Ventrikel bestätigen. Nach Aortenkonstriktion am Hund (32,112,154,194,195), am Schwein (249) und an der Ratte (15,68,98,135) zeigte sich eine normale Pumpfunktion, solange die Myokardmassenzunahme unterhalb eines speziesspezifischen Grenzwertes blieb. Kam es zum Überschreiten dieses kritischen Hypertrophiegrades, stellten sich ähnliche meßbare Veränderungen kontraktiler Parameter ein, wie sie bereits am rechten Ventrikel ermittelt worden waren.

5.2.3. Untersuchungen am Tiermodell eines genetisch bedingten

Hypertonus: Hämodynamik der spontan hypertonen Ratte

Das meist verwendete Tiermodell eines primären systemischen Hypertonus, die spontan hypertensive Ratte, erlaubt die Untersuchung sequentieller Änderungen der Ventrikelfunktion als Antwort auf eine chronisch sich entwickelnde Druckbelastung.

In einer Reihe von hämodynamischen Studien wurden SHR daher mit normotonen Tieren hinsichtlich ihrer kardialen Pumpfunktion verglichen. Pfeffer e.a. (175) berichten von einer normalen kontraktile Funktion 6 Monate alter SHR, das enddiastolische Volumen (EDV) und der enddiastolische Druck (EDP) unterschieden sich nicht von den Kontrollratten. Bis zu einem Alter der Tiere von etwa 50 Wochen kamen andere Untersucher zu ähnlichen Ergebnissen (27,125,186,213). Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Nachlastabhängigkeit der kardialen Auswurfleistung fanden Lundin e.a. (125) eine sogar erhöhte maximale Pumpleistung des Herzens hypertensiver Tiere bei vergleichbaren Ausgangsbedingungen.

Im Alter von 18 Monaten kam es zu einer weiteren Zunahme der Hypertrophie und einer gleichzeitigen Abnahme der linksventrikulären kontraktile Funktion unter Anstieg von EDV und EDP (175,177,178). Diese Befunde kamen nach weiteren 6 Monaten noch deutlicher zum Ausdruck. Auch diese altersabhängige Funktionsabnahme bei der SHR wurde bestätigt (27,148).

Man geht daher allgemein davon aus, daß der hypertrophierte linke Ventrikel der hypertonen Ratte zunächst eine kompensierte Phase der normalen Herzleistung aufweist, welche in Abhängigkeit von zeitlicher Andauer und Ausprägung der Hypertrophie in ein Stadium der Dekompensation mit reduzierter Pumpleistung bzw. verminderter kontraktile Funktion übergeht.

5.2.4. Untersuchungen am Tiermodell eines genetisch bedingten

Hypertonus: isoliertes Myokard der spontan hypertensiven Ratte

Direkte Untersuchungen der myokardialen Kontraktilität am isolierten linksventrikulären Papillarmuskel lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Einige waren sich die Untersucher auch hier über eine normale Funktion des Myokards bis zu einem Alter der Tiere von etwa 50 Wochen (17,28,84,85). Bürger e.a. (28) fanden im Alter von etwa 60 - 80 Wochen eine Abnahme

sämtlicher isometrischer und isotonischer Funktionsparameter des Papillarmuskels hypertoner Ratten, verglichen mit normotonen Kontrolltieren und jüngeren SHR (vergl. IV-6.1).

Eine Beeinträchtigung der isotonen Verkürzungsgeschwindigkeit konnten Bing e.a. (17) mit Hilfe der "quick release" Technik jedoch nur bei geringen Vorlasten nachweisen. Bei höheren bewegten Lasten lagen die Kraft-Geschwindigkeits Kennlinien der Papillarmuskeln 18 Monate alter SHR dagegen sogar über denen der gleichaltrigen normotonen und jüngeren hypertonen Tiere. Die maximale Spannungsentwicklung entsprach nach 18 Monaten den Werten jüngerer SHR (6 bzw. 12 Monate), verglichen mit den Kontrollratten war sie dagegen in allen Altersstufen höher. Die gemessene Zeit bis zur maximalen Spannungsentwicklung war bei den 18 Monate alten SHR signifikant verlängert.

Unsere eigenen Ergebnisse der Untersuchung von Papillarmuskeln unbehandelter SHR stimmen weitgehend mit den von Bing vorgestellten Resultaten überein. Verglichen mit 30 Wochen alten Tieren wiesen die Muskeln der SHR nach 65 Wochen keine Unterschiede der isotonen Verkürzungsgeschwindigkeit bei hoher Vorlast auf (Bestimmung von V_{max} nicht möglich, vergl. IV-6.2.), zeigten eine unveränderte Spannungsentwicklung und eine verlängerte Zeit bis zur maximalen Spannungsentwicklung (TPT).

Diese Verzögerung des Spannungsanstiegs war ebenfalls bereits am Präparat isolierter kontraktiler Proteine gefunden worden (199).

In vitro Untersuchungen an isolierten intrazellulären Membranfragmenten aus Herzmuskelzellen druckhypertrophierter Herzen hatten eine verminderte Bindungsrate für Calcium Ionen gezeigt (35,117,201). Cooper (41) führte daher die verlängerte Kontraktionsdauer auf einen Defekt des sarkoplasmatischen Retikulums zurück, mit konsekutiv beeinträchtigter Freisetzung und Sequestrierung des intrazellulären Calcium. Im Hinblick auf die zentrale Rolle des Calcium Metabolismus bei der Regulation der myokardialen

Kontraktionsvorgänge diskutierte Cooper diese "biochemische Läsion" als mögliche Ursache des veränderten kontraktile Verhaltens.

Bing führte sämtliche Unterschiede der Papillarmuskelmechanik der 18 Monate alten SHR ebenfalls auf diese eingetretene Änderung des zeitlichen Ablaufs der Kontraktionsaktivität zurück, welche durch einen langsamen Beginn und im weiteren Verlauf durch ein längeres Verbleiben auf einem relativ hohen Spannungsniveau charakterisiert zu sein schien.

Mit der zeitlich verzögerten Aktivierung der Kontraktion ließ sich auch die beeinträchtigte Verkürzungsgeschwindigkeit bei niedriger Vorlast erklären. Diese läßt sich außerdem nach den Untersuchungen von Schwartz e.a. (123,202) auch als Folge eines geänderten Verhältnisses der Myosin Isoenzyme V1 und V3 auffassen, da die Verkürzungsgeschwindigkeit mit dem relativen Gehalt an V1 korreliert (202) und bei alten SHR sich das Verhältnis zugunsten von V3 verschiebt (123,202).

Aufgrund seiner Ergebnisse am isolierten Myokard diskutierte Bing die Möglichkeit, daß die eingeschränkte Hämodynamik der SHR sich auf eine verlängerte Dauer der Systole zurückführen läßt, welche, zumal bei der hohen Herzfrequenz von Ratten, eine Beeinträchtigung der diastolischen Füllungsdynamik und damit auch der kardialen Auswurfleistung bedingen könnte. Der verantwortliche pathogenetische Mechanismus für den von Pfeffer, Bing und anderen Untersuchern beobachteten weiteren Anstieg der Herzmuskelmasse nach einer vorübergehenden stabilen Phase von Hypertrophie und Funktion ist unklar. Möglicherweise steht diese Entwicklung mit einer beginnenden kontraktile Dysfunktion mit konsekutiver exzentrischer Hypertrophie und schließlicher Ventrikeldilatation im Zusammenhang.

IV-5.3. Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung
der myokardialen Kontraktilität

5.3.1. Myokardiale Kontraktilität und Regression der Druck-
Hypertrophie durch antihypertensive Medikation

Theoretisch ist von einer Druckentlastung des Ventrikels, im Sinne einer Nachlastreduktion, eine Verbesserung der kardialen Funktion zu erwarten (232). Kommt es jedoch als Folge einer verminderten Wandspannung zu einer Rückbildung der Herzhypertrophie, so stellt sich die Frage nach den Auswirkungen eines Verlustes an Herzmuskelmasse auf die Herzleistung, sowohl momentane funktionelle Bedeutung als auch die Auswirkung auf die Langzeitprognose sind nicht bekannt (163).

Für verschiedene Formen der am Tiermodell induzierten, sekundären Druckbelastung eines Ventrikels mit nachfolgender konzentrischer Form der Hypertrophie, ließ sich nachweisen, daß eine eingetretene meßbare Beeinträchtigung der kontraktiven Myokardfunktion nach Beseitigung der Ursache wieder vollständig reversibel war, solange zuvor keine Zeichen einer Herzinsuffizienz vorgelegen hatten (30,33,43,250).

Veränderungen der Kontraktilität ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz bilden sich jedoch auch bei längerem Bestehenbleiben einer Hypertrophie zurück, wenn sie als Folge einer akuten Nachlasterhöhung auftraten (vergl. IV-5.2.2). Die in den genannten Untersuchungen nachgewiesene Erholung der Myokardfunktion kann daher nicht allein der Regression hypertropher Veränderungen zugeschrieben werden, zumal in allen Fällen nur von relativ kurzen Beobachtungszeiträumen berichtet wird, bzw. in einem Fall der Druckentlastung auch eine Rückbildung der kontraktiven Dysfunktion ohne gleichzeitige Hypertrophieregression beobachtet wurde (249).

Studien an der ZHR zeigten, daß die Rückbildung einer bereits eingetretenen Hypertrophie entweder eine verbesserte Myokardfunktion (Diltiazem + Methyldopa, 277) oder eine Abnahme der kardialen Leistungsfähigkeit (Captopril, 153) zur Folge hatte.

Klinische Studien, welche sich mit dem kontraktilem Verhalten von Ventrikeln nach erfolgter Hypertrophieregression befassen, sind im Falle der essentiellen Hypertonie erschwert durch die fehlende Indikation für invasive Messungen (235). Die verfügbaren echokardiographischen Untersuchungen berichten, neben widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich des Ausmaßes der mittels medikamentöser Drucksenkung erreichten Myokardmassenabnahme, lediglich von einer unveränderten Auswurffrac tion bzw. prozentualen Verkürzung nach eingetretener Hypertrophieregression (14,47,60,93,185,197). Diese Parameter erlauben jedoch, trotz ihres klinischen Wertes, keine umfassende Beschreibung möglicher Veränderungen der myokardialen Leistungsfähigkeit und Belastungsreserve (235).

5.3.2. Myokardiale Kontraktilität und Prävention der Druck-Hypertrophie mittels antihypertensiver Therapie

Die im Rahmen eines genetisch bedingten Hypertonus, langsam sich entwickelnde, konzentrische Hypertrophie bewirkt in ihrem kompensierten Stadium eine Normalisierung der Wandspannung bei bestehender Drucküberlastung des Ventrikels. Dieser funktionelle Anpassungsprozeß bedeutet per se keine Beeinträchtigung der Pumpfunktion und myokardialen Kontraktilität, sondern gewährleistet im Gegenteil erst die Aufrechterhaltung eines normalen Volumenauswurfes gegen den erhöhten Auswurfwiderstand (154). Folglich besteht auch keine therapeutische Notwendigkeit, bei dieser Form der Herzhypertrophie die Funktion mittels medikamentöser Behandlung zu verbessern (150).

Durch den frühzeitigen Beginn einer drucksenkenden Therapie spontan hypertensiver Ratten ließ sich die Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie verhindern. Wie erwartet kam es nach 40 wöchiger Behandlung zu keiner Verbesserung hämodynamischer linksventrikulärer Funktionsgrößen (151). Der erniedrigte arterielle Blutdruck ging mit einem geringeren Verhältnis aus Myokardmasse und Kammerolumen einher, was mit einer unveränderten Wandspannung gleichbedeutend ist (150). Behandelte und unbehandelte SHR wiesen in Ruhe eine ähnlich große Auswurffraktion auf. Bei gleicher Druckbelastung war jedoch die Auswurffraktion unbehandelter Tiere signifikant geringer. Bei gleichen Druckwerten aber fehlender Hypertrophie ist dies jedoch als Folge der erhöhten Wandspannung aufzufassen, denn bei einer rechnerisch vergleichbaren Nachlast ist die Auswurffraktion identisch. Behandelte und unbehandelte SHR im Stadium der kompensierten Hypertrophie unterscheiden sich also nicht hinsichtlich der myokardialen Kontraktilität.

Dies bestätigte sich auch bei unseren Untersuchungen am isoliertem Myokard. Nach einer 30wöchigen Behandlung mit Metoprolol und Hydralazin ließ sich in Abhängigkeit von der Drucksenkung eine Myokardmassenzunahme verhindern, jedoch fanden sich gegenüber unbehandelten Tieren keine Unterschiede bezüglich der am linksventrikulären Papillarmuskel erhobenen mechanischen Meßgrößen.

Nach 60 bis 80 Wochen kommt es bei der SHR zu einem weiteren Anstieg der Myokardmasse, welcher die Phase der Dekompensation einleitet. Die konzentrische geht in eine exzentrische Form der Hypertrophie über, es folgen Ventrikeldilatation, Wandspannungszunahme und konsekutive Beeinträchtigung von Kontraktilität und Pumpfunktion.

Anhand hämodynamischer Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, daß sich mittels antihypertensiver Therapie mit Nifedipine (148), Captopril (179)

sowie Hydralazin und Guanethidin (160) die schließlich eintretende Abnahme der kardialen Pumpfunktion verhindern läßt.

Am isolierten Myokard geben sich die ultrastrukturellen Veränderungen, welche zur Abnahme der Kontraktilität führen, zuerst durch eine verlängerte Dauer der Kontraktion zu erkennen, bei gleichzeitig unveränderter Spannungsentwicklung und isotonischer Verkürzungsgeschwindigkeit bei hoher Vorlast. Die von Bing (17) gefundene Zunahme der Zeit bis zur maximalen Spannungsentwicklung fand sich auch in unserem Kollektiv der 45 Wochen alten unbehandelten SHR. Auch die Zeit bis zur maximalen Verkürzung und die Relaxationshalbwertszeit zeigten eine Tendenz zu höheren Werten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß diese Veränderungen unter sämtlichen Behandlungsformen mit Metoprolol und Hydralazin in Mono- oder Kombinationstherapie nicht auftraten.

Die anderen untersuchten Meßgrößen, insbesondere maximale isometrische Spannungsentwicklung und isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit, wiesen auch bei den unbehandelten Tieren im Alter von 45 Wochen keine Unterschiede zu jüngeren Tieren auf. Entsprechend ließ auch eine antihypertensive bzw. hypertrophiepräventive Therapie kein anderes Ergebnis erwarten, solange nicht pharmakospezifische Wirkungen die Kontraktilität des Myokards beeinflussen. Da sich die Meßdaten der Papillarmuskeln in allen behandelten Gruppen im Alter von 45 Wochen nicht von den früher (35 Wochen) gemessenen Werten behandelter und unbehandelter Tiere unterschieden, wurde diese Erwartung bestätigt, pharmakospezifische Effekte einer Langzeittherapie mit den Medikamenten Metoprolol und Hydralazin wurden nicht nachgewiesen.

5.3.3. Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung der myokardialen Dysfunktion

Für die Entwicklung der Hypertrophie des linken Ventrikels spontan hypertensiver Ratten sind zumindest zwei entscheidende Faktoren verantwortlich. Einerseits macht der chronisch erhöhte arterielle Blutdruck eine Normalisierung der ventrikulären Wandspannung und damit als funktionellen Adaptationsprozeß eine Zunahme der Wanddicke erforderlich. Zum anderen kann ein vermehrter adrenerger Antrieb in Form eines erhöhten Sympathikotonus oder einer vermehrten Katecholaminausschüttung durch die Nebennierenrinde über verschiedene Mechanismen (vergl. IV-3.1.) ebenfalls zu einer Hypertrophie des Herzens führen (113,159,233). Es ließ sich zeigen, daß zum einen durch frühzeitig einsetzende Blutdruckkontrolle die Entwicklung einer Myokardmassenzunahme verhindert werden kann. Gleichzeitig kann damit den ultrastrukturellen Veränderungen des kontraktilen Apparats vorgebeugt werden, welche sich offensichtlich als Folge einer langfristig bestehenden Druckhypertrophie durch erste Zeichen einer myokardialen Dysfunktion nachweisen lassen. Beide Effekte lassen sich durch eine antihypertensiv wirksame Behandlung mit Hydralazin in Monotherapie sowie einer Kombination aus Hydralazin und Metoprolol erreichen.

Jedoch vermag auch die alleinige Behandlung mit Metoprolol in unterschiedlicher Dosierung, welche erst nach längerer Therapiedauer eine erkennbare Wirkung auf den Blutdruck zeigt, dagegen die eintretende Hypertrophie nicht verhindern kann, das Auftreten erster Zeichen einer kontraktilen Dysfunktion am isolierten Myokard zu verhindern. Eine Erklärung dieses Effekts liefert möglicherweise auch in diesem Fall der wenigstens tendentiell niedrigere Hypertrophiegrad, welcher zusammen mit den geringeren Blutdruckwerten nach 60 Wochen Metoprolol-Monotherapie erkennbar war. Als Folge davon treten eventuell die ersten Zeichen einer myokardialen Schädigung unter Metoprolol-Monotherapie erst zu einem späteren Zeitpunkt auf, so daß

möglicherweise dennoch vorhandene Veränderungen der kontraktilen Strukturen im Alter von 65 Wochen noch nicht erfaßt wurden.

Eine weitere Hypothese zur Wirksamkeit der alleinigen Beta-blockade läßt sich auf weiteren Befunden aufbauen, welche während der Dekompensationsphase der SHR erhoben wurden.

Nach einem relativ stabilen Stadium sowohl der Funktion als auch des Hypertrophiegrades kommt es zu einer weiteren Zunahme der Myokardmasse. Gleichzeitig beobachtete man eine auffallende Abnahme der Anzahl kardialer Beta-Rezeptoren (24,118). Darauf ließ sich wiederum die ebenfalls gefundene, verminderte Ansprechbarkeit des Myokards auf exogen zugeführte Beta-Sympathikomimetika zurückführen (63,174,193). Da man davon ausgehen kann, daß dadurch auch die Wirkung endogener Katecholamin Ausschüttungen beeinträchtigt ist, geht damit ein wichtiger Reservemechanismus zur Begegnung zusätzlich auftretender Belastungen des Herzens verloren. Sein Fehlen könnte eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des schließlich eintretenden Myokardversagens spielen (8). Diese Beeinträchtigung der kontraktilen Reserve müßte nach Tarazi (232) zu einer vermehrten Inanspruchnahme des Frank-Starling Mechanismus führen, wobei eine zunehmende Ventrikelfüllung über Anstieg von Wandspannung und Sauerstoffverbrauch eine weitere Funktionsabnahme des bereits vorgeschädigten Myokards zur Folge hätte, um in eine fatale Spirale der Ventrikellilatation mit konsekutivem Pumpversagen einzumünden.

Die Ursache von zunächst eintretender Reduktion der Betarezeptoren und "pathologischem" (163) Hypertrophiezuwachs ist unbekannt. Man weiß jedoch, daß ein chronisch erhöhter Katecholaminspiegel sowohl zu einer Herzhypertrophie führen kann (2,113), welche dosisabhängig sogar mit myokardialen Nekrosen einhergeht (9,188), als auch einen Abfall kardialer Betarezeptoren bewirken kann (277). Im Rahmen einer experimentellen, katecholamin induzierten Hypertrophie wurde außerdem eine ähnliche

Funktionsbeeinträchtigung des Sarkoplasmatischen Retikulum gefunden (48,240), wie sie sich am druckhypertrophierten Myokard im beginnenden Stadium der Dekompensation nachweisen ließ. Diese Dysfunktion der intrazellulären Calcium-Speicher wurde auf die Beta-Rezeptoren vermittelte Steigerung des zellulären Calcium-Influxes mit konsekutiver Calcium Überladung der Herzmuskelzelle zurückgeführt (48).

Geht man also von der Hypothese aus, daß finale Massenzunahme und Reduktion der Betarezeptoren katecholamininduziert sind, so würde verständlich, warum ein diesbezüglicher Schutz durch eine eventuell lediglich kardial wirksame Betablockade, trotz fehlender effektiver Blutdrucksenkung und Hypertrophiekontrolle, das Eintreten der kontraktilen Dekompensation verhindern bzw. verzögern könnte.

IV-5.4. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse und Schlußfolgerungen

Die konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie im Rahmen des genetisch bedingten Hypertonus der spontan hypertensiven Ratte hat als Vorläufer einer prospektiven Myokardinsuffizienz mit konsekutivem Pumpversagen zu gelten. Nach einer stabilen Phase der kardialen Funktion und des Hypertrophiegrades tritt im Alter von etwa 60 - 80 Wochen ein Stadium der Dekompensation mit Abnahme der myokardialen Kontraktilität und linksventrikulären Auswurfleistung ein.

Durch frühzeitig einsetzende, antihypertensiv wirksame Medikation, wie sie mit der Applikation des Vasodilatators Hydralazin in Monotherapie sowie einer kombinierten Behandlung mit Hydralazin und dem Beta-Rezeptorenblocker Metoprolol erreicht wurde, kann die Zunahme der Myokardmasse weitgehend

verhindert werden.

Diese Prävention der Hypertrophie bedingt keine Verbesserung der kardialen Funktion im Vergleich mit unbehandelten Tieren in der stabilen, kompensierten Phase der Hypertrophie. Sie vermag jedoch die bei unbehandelten Tieren nach 65 Wochen nachweisbar werdenden Folgen ultrastruktureller Veränderungen des kontraktilen Apparats und damit das Einsetzen der linksventrikulären Dekompensation zu verhindern. Diese Veränderungen, die auf eine Alteration des Regulationssystems der intrazellulären Calcium Konzentration zurückgeführt werden, geben sich durch eine Verlängerung der Kontraktionsdauer und entsprechender zeitlicher Meßgrößen des Kontraktionsablaufs zu erkennen. Eine Monotherapie der SHR mit Metoprolol erlaubt keine befriedigende Blutdruckkontrolle und keine Hypertrophieprävention. Sie ist jedoch ebenfalls in der Lage, das Auftreten erster Zeichen einer kontraktilen Dysfunktion zu verhindern, zumindest aber zu verzögern. Möglicherweise geschieht dies durch eine direkt kardial wirksam werdende Interferenz mit einer deletären chronischen Katecholaminwirkung.

Mirsky (143) postulierte, daß als nachweisbares Zeichen der eintretenden Dekompensationsphase dieser ein Anstieg der myokardialen Steifigkeit vorausgeht. Dies ließ sich in unseren Untersuchungen nicht bestätigen. Trotz Zeichen einer bereits vorliegenden kontraktilen Funktionsbeeinträchtigung wies die am linksventrikulären Papillarmuskel ermittelte Steifigkeitskonstante unbehandelter SHR im Alter von 65 Wochen im Vergleich mit jüngeren unbehandelten bzw. gleichaltrigen behandelten Tiere keine erhöhten Werte auf. Für pharmakospezifische Auswirkungen einer Langzeittherapie mit den Antihypertensiva Hydralazin und Metoprolol auf die aktiv kontraktile Funktion des Myokards fanden sich keine eindeutigen Hinweise.

IV-6. Bemerkungen zur Methodik

IV-6.1. Zur Sauerstoffversorgung isolierten Myokards per Diffusion

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, daß hypoxisches, d.h. nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgtes Myokard sich in grundlegender Weise von adäquat versorgtem Gewebe unterscheidet. Neben Veränderungen der transmembranösen Ionengradienten zeigen sich auch ultrastrukturelle Veränderungen als Folge einer Mangelversorgung mit O_2 , das Myokard ist sowohl in seiner kontraktilen Funktion als auch in seiner Dehnbarkeit beeinträchtigt (25,82,107,131,184, 189,190,241).

Der in vitro arbeitende Papillarmuskel ist auf die O_2 -Versorgung durch Diffusion angewiesen. Da das Sauerstoffangebot entsprechend der Diffusionsstrecke abnimmt, existiert eine grenzwertige Schichtdicke, bei deren Überschreitung ein ausreichendes Angebot an O_2 für die zentralen Anteile des Muskels nicht mehr gewährleistet ist. Die kontraktile Leistung des hypoxischen Kerns nimmt ab und mit ihr die Gesamtleistung des Muskels. Gerade für den Vergleich von Papillarmuskeln aus hypertrophierten Herzen mit solchen meist geringeren Durchmessers bei nicht oder wenig hypertrophiertem Myokard, ist die Frage nach dem für die Versorgung kritischen Muskelradius von entscheidender Bedeutung.

Ohne Kenntnis des maximal möglichen Muskeldurchmessers setzten sich verschiedene Autoren unterschiedliche Grenzwerte zwischen 1,2 mm (30,40,223) und 1,5 mm (17).

Mit Hilfe einer empfindlichen, fluoreszenzoptischen Nachweismethode für NADH konnten bei einem Muskeldurchmesser von 1,25 mm, einer Reizfrequenz von 0,8 Hz und einer Badtemperatur von 25°C keinerlei Anzeichen einer Unterversorgung mit Sauerstoff nachgewiesen werden (189).

Wir werteten bei einer Reizfrequenz von 0,35 Hz und einer Badtemperatur von 24°C Muskeln bis zu einer Dicke von 1,3 mm aus. Dies stellte unserer Meinung nach einen brauchbaren Kompromiß dar, da einerseits wohl auch bei dieser Dicke noch keine Beeinträchtigung der Funktion zu erwarten war, andererseits aber eine Selektion von Muskeln aus weniger hypertrophierten Herzen vermieden wurde, was Aussagen über Funktionsunterschiede zwischen hypertrophiertem und nicht hypertrophiertem Myokard hätte verfälschen können.

Der Papillarmuskel reagiert auf Sauerstoffmangel empfindlich durch Abnahme der isometrisch entwickelten maximalen Spannung (eigene Vorversuche).

Selbst die untersuchte Gruppe mit dem höchsten Grad der Hypertrophie (K60 = SHR, unbehandelt, 65 Wochen alt) unterschied sich nicht hinsichtlich der maximalen isometrischen Spannungsentwicklung von der Gruppe, welche die geringste Herzmuskelmasse aufwies (D60 = SHR, behandelt mit einer Kombination aus Metoprolol und Hydralazin, Alter 65 Wochen). Dies werteten wir als weiteren Hinweis auf eine ausreichende Versorgung der Papillarmuskeln, obwohl sich zwischen maximal entwickelter Spannung und Durchmesser aller Muskeln eine lockere Korrelation feststellen ließ ($r = -0,65$).

Eine, im Vergleich mit nicht hypertrophiertem Myokard, signifikant niedrigere, von Papillarmuskeln aus hypertrophierten Herzen entwickelte maximale isometrische Muskelspannung, wovon an anderer Stelle berichtet wurde (28), läßt sich andererseits möglicherweise auf einen zu hohen Durchmesser der untersuchten Muskeln zurückführen.

IV-6.2. Maximale isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit (V_{max}) und isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit bei maximaler Vorlast (dL/dt_{max})

Viele Autoren verwenden als Kontraktilitätsparameter bei der Untersuchung von isoliertem Myokard die maximal erreichbare isotonische Verkürzungs-

geschwindigkeit (V_{max}), die ein Maß für die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktile Elemente darstellt (102). Aufgrund der bei geringer Vorlast eintretenden, größten serienelastischen Dämpfung der an den Muskelenden gemessenen Werte ist eine annähernd exakte Bestimmung von V_{max} jedoch nur mit Hilfe einer speziellen Meßtechnik möglich. Die schlagartige Entlastung des isometrisch sich kontrahierenden Muskels ("quick release") erlaubt dabei die Messung der Verkürzungsgeschwindigkeit bei ausgedehntem serienelastischem Element (1,103).

In unseren Untersuchungen war eine exakte Bestimmung von V_{max} nicht möglich. Zum einen stand die erforderliche komplexe Apparatur für "quick release"-Experimente nicht zur Verfügung. Zum anderen war das verwendete Aufnahmesystem für Längenänderungen des Muskels nur in einem Bereich von ca. 1 mm der tatsächlichen Verkürzung des Muskels proportional. Da viele Muskeln aber bei minimaler Vorlast eine Verkürzung zeigen, die 1 mm überschreitet, hätte dies eine Verfälschung der gemessenen Verkürzungsgeschwindigkeiten bewirkt.

Wir beschränkten uns daher auf die Bestimmung der isotonischen Verkürzungsgeschwindigkeit und dem Vergleich der Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen bei maximaler Muskellänge. Da zudem die ursprüngliche Annahme einer Vorlast-Unabhängigkeit von V_{max} inzwischen von mehreren Autoren angezweifelt wurde (51,76,155), bieten die Messungen bei maximaler Muskellänge daneben den Vorteil eindeutig definierter Ausgangsbedingungen.

Die eingeschränkte Myosin-ATPase Aktivität als Folge des erhöhten relativen Gehalts an Isoenzym V_3 und die konsekutiv eingeschränkte maximale Verkürzungsgeschwindigkeit bei der SHR (vergl. IV-5.2.4.) ließ sich aus den genannten Gründen daher mit unseren Messungen nicht nachweisen, ebenso wie ein eventueller Therapieeffekt damit nicht erfaßbar blieb.

Es zeigte sich aber, daß die Verkürzungsgeschwindigkeit bei hoher Vorlast

sowohl im Altersverlauf als auch nach Therapie keine Veränderungen erkennen ließ. Dies deckte sich mit den von anderer Seite (17) vorgestellten Ergebnissen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels im Rahmen des genetisch determinierten Hypertonus ist als potentieller Vorläufer einer späteren Ventrikeldilatation mit konsekutivem Pumpversagen anzusehen, daher gilt es mittels rechtzeitig begonnener antihypertensiver Therapie bereits einer Entstehung der Linksherz-Hypertrophie vorzubeugen.

Um zu überprüfen, ob eine früh einsetzende Langzeit Therapie mit den Antihypertensiva Metoprolol und Hydralazin eine Hypertrophieprävention bewirken kann, begannen wir die unterschiedliche Behandlung von 5 Gruppen spontan hypertensiver Ratten (SHR) im prähypertensiven Alter von 4 Wochen:

K = unbehandelte Kontrolltiere, A = Hydralazin 15 mg/kg.die,

E = Metoprolol 50 mg/kg.die, C = Metoprolol 175 mg/kg.die

D = Metoprolol 50 mg/kg.die + Hydralazin 15 mg/kg.die

Wir stellten uns außerdem die Frage nach den Auswirkungen dieser Behandlungsformen und der eventuell erreichten Hypertrophiekontrolle auf die myokardialen Dehnungseigenschaften und die kontraktile Funktion des Myokards.

Die in vitro Untersuchungen an isolierten linksventrikulären Papillarmuskeln der Tiere lieferten nach einer Behandlungsdauer von 30 bzw. 60 Wochen folgende Ergebnisse:

1. Hydralazin als Monotherapie (A) und in Kombination mit Metoprolol (D) erlauben eine Normalisierung des Blutdrucks spontan hypertensiver Ratten, beide Schemata der medikamentösen Drucksenkung haben nach 60wöchiger Therapie einen geringeren Hypertrophiegrad zur Folge. Metoprolol in Monotherapie bewirkt auch in hoher Dosierung (C) eine nur unvollständige Blutdruckkontrolle, eine Prävention der Hypertrophie wird nicht erreicht. Eine unbeeinflusste Entwicklung des Hypertrophiegrades nach 30 Wochen wirksamer antihypertensiver Therapie läßt den Schluß auf eine möglicherweise

weitgehend druckunabhängige Determinierung der Hypertrophie im frühen Lebensalter der SHR zu.

2. Die myokardiale Dehnbarkeit bleibt bei der ZHP bis zu einem Alter von 65 Wochen unverändert. Da im Vergleich mit normotonen Tieren die langsam sich entwickelnde Hypertrophie im Rahmen des genetisch bedingten Hypertonus der ZHR zunächst keine Unterschiede der myokardialen Dehnungseigenschaften zur Folge hat, beeinflusst auch eine Hypertrophieprävention mittels wirksamer antihypertensiver Therapie nicht die Dehnbarkeit des Myokards. Jedoch führt möglicherweise eine Hydralazin Therapie zu einer pharmakonspezifischen Abnahme der myokardialen Dehnbarkeit.

3. Die konzentrische Hypertrophie im kompensierten Stadium stellt einen funktionellen Anpassungsprozeß dar, welcher primär nicht mit einer Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität einhergeht. Daher bedingt eine Hypertrophie-Prävention, wie sie bei der SHR durch eine Hydralazin-Monotherapie (A) und einer Kombinationsbehandlung mit Hydralazin und Metoprolol (D) erreicht wird, zunächst keine Verbesserung der myokardialen Funktion. Jedoch lassen sich die im Alter von etwa 65 Wochen bei unbehandelten Tieren nachweisbar werdenden Anzeichen ultrastruktureller Veränderungen des kontraktilen Apparates verhindern oder ihr Auftreten zumindest verzögern. Diese äußern sich durch eine Verlängerung der Kontraktionsdauer und eine entsprechende Zunahme zeitlicher Meßgrößen des Kontraktionsablaufes.

Trotz unzufriedigender Blutdruckkontrolle und mangelnder Hypertrophieprävention ist auch eine Metoprolol Monotherapie (E und C) in der Lage, diese ersten Zeichen einer kontraktiven Dysfunktion zu verhindern, was möglicherweise auf eine direkt kardial ansetzende Interferenz mit einer deletären chronischen Katecholaminwirkung zurückzuführen ist.

Literaturverzeichnis

- 1 Abbott B.C., Gordon D.G.
A commentary on muscle mechanics
Circ Res 36: 1 - 7, 1975
- 2 Ahlquist R.P.
A study of the adrenotropic receptors
Am J Physiol 153: 586 - 591, 1948
- 3 Alderman E.L., Harrison D.C.
Myocardial hypertrophy resulting from low dosage isoproterenol administration
Proc Soc Exptl Biol Med 136: 268 - 270, 1971
- 4 Alpert N.R., Hamrell B.B., Halpern W.
Mechanical and biochemical correlates of cardiac hypertrophy
Circ Res 34 + 35, suppl II: II-71 - II-82, 1974
- 5 Alpert N.R., Hamrell B.B., Mulieri L.A.
Heart muscle mechanics
Ann Rev Physiol 41: 521 - 537, 1979
- 6 Antonaccio M.J., Rubin B., Horovitz Z.B., Laffan R.J., e.a.
Effects of chronic treatment with captopril (SQ 14 225), an orally active inhibitor of angiotensin I converting enzyme, in spontaneously hypertensive rats
Jap J Pharmacol 29: 285 - 294, 1979
- 7 Anversa P., Melissari M., Beghi C., Olivetti G.
Structural compensatory mechanisms in rat heart in early spontaneous hypertension
Am J Physiol 246: H739 - H746, 1984
- 8 Ayobe M.H., Tarazi R.C.
Reversal of changes in myocardial beta-receptors and inotropic responsiveness with regression of cardiac hypertrophy in renal hypertensive rats
Circ Res 54: 125 - 134, 1984
- 9 Earner B.B., Jellinek M., Kaiser G.C.
Effects of isoproterenol infusion on myocardial structure and composition
Am Heart J 79: 237 - 241, 1970
- 10 Fasset A.L., Gelband H.
Chronic partial occlusion of the pulmonary artery in cats: Change in ventricular action potential configuration during early hypertrophy
Circ Res 32: 15 - 26, 1973

- 11 Bengtsson C., Johnsson G., Regardh C.D.
Plasma levels and effects of metoprolol on blood pressure and heart rate in hypertensive patients after an acute dose and between two doses during long-term treatment
Clin Pharm Ther 17: 400 - 408, 1975
- 12 Berte L., Cutilletta A., Sodt P., Arcilla R.
Myocardial hypertrophy and hemodynamics in hypertensive rats
Circulation 51 + 52, suppl II: II-44 (abstr.), 1975
- 13 Peznak M., Korecky B., Thomas G.
Regression of cardiac hypertrophies of various origin
Can J Physiol Pharmacol 47: 597, 1969
- 14 von Bibra H., Richardson P.J.
Left ventricular hypertrophy in patients with moderate essential hypertension: an echocardiographic study
in: Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension, Hrsg: J. Robertson, A.D.S. Caldwell, S. 47 - 54, Grune and Stratton, New York, 1979
- 15 Bing O.H.L., Matsushita S., Fanburg B.L., Levine H.J.
Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy
Circ Res 18: 234 - 245, 1971
- 16 Bing O.H.L., Fanburg B.L., Brooks W.W., Matsushita S.
The effect of lathyrogen beta-amino propionitrile (BAPN) on the mechanical properties of experimentally hypertrophied rat cardiac muscle
Circ Res 43: 632 - 637, 1978
- 17 Bing O.H.L., Wiegner A.W.
Myocardial mechanics in the spontaneously hypertensive rat: changes with age
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, Hrsg: R.A. Alpert, S.281 - 292, Raven Press, 1983
- 18 Bishop S.P., Melsen L.R.
Myocardial necrosis, fibrosis and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload
Circ Res 39: 238 - 244, 1976
- 19 Bishop S.P.
Ultrastructure of the myocardium in physiologic and pathologic hypertrophy in experimental animals
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, Hrsg: R.A. Alpert, S.127 - 148, Raven Press, 1983
- 20 Borg K.O., Carlsson E., Eli L., Johansson R.
Isolated pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of metoprolol in the cat and the dog
Acta Pharm Tox 36 (suppl 5): 24 - 30, 1975
- 21 Borg T.K., Caulfield J.B.
The collagen matrix of the heart
Fed Proc 40: 2037 - 2041, 1981

- 22 Borg T.K., Ranson W.F., Moslehy F.A., Caulfield J.B.
Structural basis of ventricular stiffness
Lab Invest 44: 49 - 54, 1981
- 23 Brady A.J.
Mechanics of the myocardium
in: The Mammalian Myocardium, Hrsg.: G.A. Langer, A.J. Brady
S. 163 - 192, Wiley, New York, 1974
- 24 Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W., Cubiccoth R.S., Sagman W.C. e.a.
Decreased catecholamine sensitivity of beta adrenergic receptor
density in failing human hearts
N Engl J Med 307: 205 - 211, 1982
- 25 Brooks W.W., Sturchoe B., Bing O.H.L.
Myocardial hypoxia and reoxygenation: electrophysiological and
mechanical correlates
Am J Physiol 226: 523 - 527, 1974
- 26 Brutsaert D.C., Sonnenblick E.H.
Force-velocity-length-time relations of the contractile elements in
heart muscle of the cat
Circ Res 24: 137 - 149, 1969
- 27 Bürger S.B., Strauer B.E.
Left ventricular hypertrophy in chronic pressure load due to
spontaneous essential hypertension
I. Left ventricular function, left ventricular geometry and
wall stress
in : The Heart in Hypertension, Hrsg.: B.E. Strauer, S.13 - 36,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1981
- 28 Bürger S.B., Strauer B.E.
Left ventricular hypertrophy in chronic pressure load due to
spontaneous essential hypertension
II. Contractility of the isolated left ventricular myocardium and left
ventricular stiffness
in : The Heart in Hypertension, Hrsg.: B.E. Strauer, S.37 - 52,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1981
- 29 Capasso J.M., Strobeck J.E., Sonnenblick E.H.
Myocardial mechanical alterations during gradual onset long-term
hypertension in rats
Am J Physiol 241: H435 - H441, 1981
- 30 Capasso J.M., Strobeck J.E., Malhotra A., Sonnenblick E.H.
Contractile behavior of rat myocardium after reversal of hypertensive
hypertrophy
Am J Physiol 242: H882 - H889, 1982
- 31 Carabello A.B., Green L.H., Grossman W., Cohn L.H., e.a.
Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in
critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure
Circulation 62: 42 - 48, 1980

- 32 Carabello A.B., Mee R., Collins J.J., Kloner R., Levin D., Grossman W.
Contractile function in chronic gradually developing subcoronary
aortic stenosis
Am J Physiol 240: H80 - H86, 1981
- 33 Carey R.A., Bove A.A., Coulson R.L., Spann J.F.
Recovery of myosin ATPase after relief of pressure overloaded
hypertrophy and failure
Am J Physiol 238: H711 - H717, 1978
- 34 Chakko S., Troy A., Gash A., Bove A.A., Spann J.F.
Decreased ventricular contractile function, normal pump function and
compensatory mechanisms in patients with systemic hypertension
Am J Cardiol 49: 978 (abstr.), 1982
- 35 Chidsey C.A.
Calcium metabolism in the normal and failing heart
in : The Myocardium: Failure and Infarction, Hrsg.: E. Braunwald
H.P. Publishing Co., New York 1975
- 36 Cohn J.N.
Vasodilators: rationale, application and future prospects
in: Congestive Heart Failure, Hrsg.: D.T. Mason, S.279 - 289,
Yorke Medical Books, New York, 1976
- 37 Cooper G., Satava R.M., Harrison C.E., Coleman H.N.
Mechanism for the abnormal energetics of pressure induced hypertrophy
of cat myocardium
Circ Res 33: 213 - 223, 1973
- 38 Cooper G., Satava R.M.
A method for producing reversible long term pressure overload of the
cat right ventricle
J Appl Physiol 37: 762 - 764, 1974
- 39 Cooper G., Satava R.M., Harrison C.E., Coleman H.N.
Normal myocardial function and energetics after reversing pressure
overload hypertrophy
Am J Physiol 226: 1158 - 1165, 1974
- 40 Cooper G.
The myocardial energetic active state
I. Oxygen consumption during tetanus of cat papillary muscle
Circ Res 39: 695 - 704, 1976
- 41 Cooper G.
The energetics of hypertrophied and failing myocardium
in: Congestive Heart Failure, Hrsg.: D.T. Mason,
Yorke Medical Books, New York, 1976
- 42 Cooper G., Tomanek R.J., Ehrhardt J.C., Marcus M.
Chronic progressive pressure overload of the cat right ventricle
Circ Res 48: 488 - 497, 1981

- 43 Coulson R.L., Yazdanfar S., Rubio E., Bove A.A., Spann J.F.
Recuperative potential of cardiac muscle following relief of pressure overload hypertrophy and right ventricular failure in the cat
Circ Res 44: 488 - 497 , 1977
- 44 Cutilletta A.F., Dowell R.T., Rudnik M., Arcilla A., Zak R.
Regression of myocardial hypertrophy: I. Experimental model, changes in heart weight nucleic acids and collagen
J Mol Cell Cardiol 7: 767 - 781, 1975
- 45 Cutilletta A.F., Erinoff L., Heller A., Low J., Oparil S.
Development of left ventricular hypertrophy in young SHR after peripheral sympathectomy
Circ Res 40: 428 - 434, 1977
- 46 Cutilletta A.F., Benjamin M., Culpepper W.S., Oparil S.
Myocardial hypertrophy and ventricular performance in the absence of hypertension in spontaneously hypertensive rats
J Mol Cell Cardiol 10: 689 - 703, 1978
- 47 Devereux R.B., Savage D.D., Sacks I., Laragh J.H.
Effect of blood pressure control on left ventricular hypertrophy and function in hypertension
Circulation 62, suppl. II: 36 (abstr.)
- 48 Dhalla N.S., Dzurba A., Pierce G.N., Tregaskis M.G. e.a.
Membrane changes in myocardium during catecholamine-induced pathological hypertrophy
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, ed: R.A. Alpert, S.527 - 534, Raven Press, 1983
- 49 Döring H.J., Classen H.G., Dehnert H.
Grundlagen der Erfassung, Verstärkung Verrechnung und Registrierung von Meßwerten
HSE-Biomeßtechnik I/83: 58 - 107, 1983
- 50 Döring H.J., Classen H.G., Dehnert H.
Applikation und technische Daten von Meßwertaufnehmern
HSE-Biomeßtechnik I/83: 108 - 127, 1983
- 51 Donald T.C., Unoppetchara K., Hefner L.L.
Effect of initial muscle length on Vmax in isotonic contraction of cardiac muscle
Am J Physiol 223: 262 - 267, 1972
- 52 Donner R.M., Carabello E.A., Black I., Spann J.F.
Diminished ventricular wall stress in compensated aortic stenosis
- 53 Fabiato A., Fabiato F.
Myofilament generated tension oscillations during partial calcium activation and activation dependence of the sarcomere length-tension relation of skinned cardiac cells
J Gen Physiol 72: 667 - 699, 1978

- 54 Feigl E.O.
Effects of stimulation frequency on myocardial extensibility
Circ Res 20: 447 - 458, 1967
- 55 Fester A., Samet P.
Passive elasticity of the human left ventricle. The "parallel elastic element"
Circulation 50: 609 - 618, 1974
- 56 Fifer M.A., Gunther S., Grossman W., Mirsky I., e.a.
Myocardial contractile function in aortic stenosis as determined from the rate of stress development during isovolumic systole
Am J Cardiol 44: 1318 - 1325, 1979
- 57 Fish D., Crenstein J., Bloom S.
Passive stiffness of isolated cardiac and skeletal myocytes in the hamster
Circ Res 54: 267 - 276, 1984
- 58 Fisher V.J., Kavalier F.
Maximal force development of hypertrophied right ventricular papillary muscles remaining in situ
in: Cardiac Hypertrophy, Hrg.: N.R. Alpert, S.371 - 386,
Academic Press, Inc., New York 1971
- 59 Folkow B., Hallbäck M., Lundgren Y., Sivertsson R., Weiss L.
Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension studied in man and in spontaneously hypertensive rats
Circ Res 32 + 33, suppl I: I-2 - I-16, 1973
- 60 Fouad F.M., Nakashima Y., Tarazi R.C., Salcedo E.E.
Reversal of left ventricular hypertrophy with methyldopa
Am J Cardiol 49: 795 - 801, 1982
- 61 Frohlich E.D., Tarazi R.C.
Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy ?
Am J Cardiol 44 959 - 963, 1979
- 62 Fujiwara M., Kuchii M., Shibata S.,,
Differences of cardiac reactivity between spontaneously hypertensive and normotensive rats
Eur J Pharmacol 19: 1 - 9, 1972
- 63 Fung Y.C.
Biomechanics: Mechanical properties of living tissue
Aug. 1, S.203 - 214, Springer Verlag, New York, 1982
- 64 Gaasch W.H., Battle W.E., Oboler A., Panas J.S., Levine H.J.
Left ventricular stress and compliance in man: with special reference to normalized ventricular function curves
Circulation 45: 746 - 762, 1972

- 65 Gaasch W.H., Quinones M.A., Waisser E., Thiel H.G., Alexander J.K.
Diastolic compliance of the left ventricle in man
Am J Cardiol 36: 193 - 201, 1975
- 66 Geha A.S., Duffy J.P., Swan H.J.C.
Relation of increase in muscle mass to performance of hypertrophied
right ventricle in the dog
Circ Res 19: 255 - 259, 1966
- 67 Glantz S.A., Parmley W.W.
Factors which affect the diastolic pressure volume curve
Circ Res 42: 171 - 180, 1978
- 68 Grimm A.F., Kubota R., Whitehorn W.V.
Properties of myocardium in cardiomegaly
Circ Res 12: 118 - 124, 1963
- 69 Grimm A.F., Whitehorn W.V.
Characteristics of resting tension of myocardium and localization of
its elements
Am J Physiol 210: 1362 - 1368, 1966
- 70 Grimm A.F., Katele
Relation of sarkomere length and muscle length in resting myocardium
Am J Physiol 218(5): 1412 - 1416, 1970
- 71 Grossman W., Mc Laurin L.P., Stefadouros M.A.
Left ventricular stiffness associated with chronic pressure and
volume overloads in man
Circ Res 35: 780 - 793, 1974
- 72 Grossman W., Jones D., Mc Laurin L.P.
Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle
J Clin Invest 56: 56 - 64, 1975
- 73 Grossman W., Mc Laurin L.P.
Diastolic properties of the left ventricle
Ann Int Med 84: 316 - 326, 1976
- 74 Grossman W.
Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process ?
Am J Med 69: 576 - 584, 1980
- 75 Grossman W., Carabello B.A., Gunther S., Fifer M.A.
Ventricular wall stress and the development of cardiac hypertrophy
and failure
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy
and Failure, Hrsg.: R.A. Alpert, S.1 - 18, 1983
- 76 Gulch R.W., Jacob R.
Length tension diagram and force velocity relations of mammalian
cardiac muscle under steady state conditions
Pflugers Arch 355: 331 - 346, 1975

- 77 Gunning J.F., Coleman H.N.
Myocardial oxygen consumption during experimental hypertrophy and congestive heart failure
J Mol Cell Cardiol 5: 25-38, 1973
- 78 Gunther S., Grossman W.
Determinants of ventricular function in pressure overload in man
Circulation 59: 679 - 688, 1979
- 79 Hall O., Hall C.E., Ogden E.
Cardiac hypertrophy in experimental hypertension and its regression following reestablishment of normal blood pressure
Am J Physiol 174: 175 - 178, 1953
- 80 Hallbäck M., Isaksson O., Norell E.
Consequences of myocardial structural adaptation on left ventricular compliance and the Frank-Starling relationship in spontaneously hypertensive rats
Acta Physiol Scand 94: 259 - 270, 1975
- 81 Hamrell B.B., Alpert N.R.
The mechanical characteristics of hypertrophied rabbit cardiac muscle in the absence of congestive heart failure
Circ Res 40: 20 - 25, 1977
- 82 Hearse D.J., Humphrey S.M., Nayler W.G., Slade A., Border D.
Ultrastructural damage associated with reoxygenation of the anoxic myocardium
J Mol Cell Cardiol 7: 315 - 324, 1975
- 83 Heimbürger M., Denoroy L., Renaud B., Sassard J. e.a.
Effects of chronic beta-blocker treatment on catecholamine levels in spontaneously hypertensive rats
Biochem Pharmacol 32: 2739 - 2743, 1983
- 84 Heller L.J.
Mechanical properties of cardiac muscle from spontaneously hypertensive rats: accentuated aftercontractions
Proc Soc Exp Biol Med 154: 479 - 482, 1977
- 85 Heller L.J.,
Cardiac muscle mechanics from Doca- and aging spontaneously hypertensive rats
Am J Physiol 235(1): H82 - H86, 1978
- 86 Henry P.D., Ahumada G.G., Friedmann W.F., Sobel B.E.
Simultaneously measured isometric tension and ATP hydrolysis in glycerinated fibers from normal and hypertrophied rabbit heart
Circ Res 31: 740 - 749, 1972
- 87 Hess O.M., Schneider J., Koch R., Bahmert C., Krayerbuehl H.P.
Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy
Circulation 63: 360 - 371, 1981

- 88 Hess O.M., Ritter M., Schneider J., Grimm J., Turina M., Kräyenbühl H.P.
Diastolic myocardial stiffness and myocardial structure in aortic valve
disease before and after valve replacement
J Am Coll Cardiol 1 (2): 640, 1983
- 89 Hill D.K.
Tension due to interaction between the sliding filaments in resting
striated muscle
J Physiol (Lond) 199: 637 - 684, 1968
- 90 Hoh J.F.Y., Yeoh G.P.S., Thomas M.A.W., Higginbottom L.
Structural differences in the heavy chains of rat ventricular myosin
isoenzymes
FEBS Let 97: 330 - 334, 1979
- 91 Holubarsch C., Holubarsch T., Medugorac I., Thiedemann K.U.
Passive elastic properties of myocardium in different models and
stages of hypertrophy: a study comparing mechanical, chemical and
morphometric parameters
in: *Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy
and Failure*, Hrsg.: R.A. Alpert, S.323 - 336, 1983
- 92 Huber D., Grimm J., Koch R., Kräyenbühl H.P.
Determinants of ejection performance in aortic stenosis
Circulation 64: 126 - 134, 1981
- 93 Ibrahim M.M., Mossallam R.
Clinical evaluations of atenolol in hypertensive patients
Circulation 64: 368 - 374, 1981
- 94 Inouye I., Massie B., Loge D., Topic N., Silverstein D. e.a.
Abnormal left ventricular filling: An early finding in mild to
moderate systemic hypertension
Am J Card 53: 120 -126, 1984
- 95 Jacob R., Gülch H.
Kritische Bemerkungen zur Aussagekraft der Kontraktilitätsindices
Verh. Dt Ges Kreislfors 38: 241 - 246, 1972
- 96 Jacob R., Brenner B., Ebrecht G., Holubarsch C., Medugorac I.
Elastic and contractile properties of the myocardium in experimental
cardiac hypertrophy of the rat. Methodical and pathophysiological
considerations
Bas. Res Cardiol 75: 253 - 261, 1980
- 97 Janz R.F., Kubert B.R., Mirsky I., Korecky B., Taichman G.C.
Effect of age on passive elastic stiffness of rat heart muscle
Biophys J 16: 281 -290, 1976
- 98 Jouannot P., Hatt P.Y.
Pat myocardial mechanics during pressure induced hypertrophy
development and reversal
Am J Physiol 229(2): 355 - 364, 1975

- 99 Julian F.J., Morgan D.L., Moss R.,L., Gonzalez M., Dwivedi P.
Myocyte growth without physiological impairment in gradually
induced rat cardiac hypertrophy
Circ Res 49: 1300 - 1310, 1981
- 100 Kane R.L., Mc Mahon T.A., Wagner R.L., Abelmann W.H.
Ventricular elastic modulus as a function of age in the syrian
golden hamster
Circ Res 38: 74 - 80, 1976
- 101 Karliner J. W., Williams D., Gorwit J., Crawford M.H., O'Rourke R.A.
Left ventricular performance in patients with left ventricular
hypertrophy caused by systemic arterial hypertension
Br Heart J 89: 1239 - 1245, 1976
- 102 Katz A.M.
Series elasticity, "active state", length tension relationship and
cardiac mechanics
in: Physiology of the Heart, S.119 - 136, Raven Press, New York, 1977
- 103 Katz A.M.
Myocardial contractility: force, velocity, length and time
in: Physiology of the Heart, S.161 - 173, Raven Press, New York, 1977
- 104 Katz A.M
Regulation of myocardial contractility 1958 - 1983: An odyssey
J Am Coll Cardiol 1: 42 - 51, 1983
- 105 Kaufmann R.L., Homburger H., Wirth H.
Disorder in excitation contraction coupling of cardiac muscle from
cats with experimentally produced right ventricular hypertrophy
Circ Res 28: 346 - 357, 1971
- 106 Kerr A., Winterberger A.R., Giambattista M.
Tension developed by papillary muscles from hypertrophied rat hearts
Circ Res 9: 103 - 105, 1961
- 107 Kilen S.M., Harris W.S.
Effects of hypoxia and freon 12 on mechanics of cardiac contractions
Am J Physiol 230: 1701 - 1707, 1976
- 108 Kincaid-Smith P.
Beta adrenergic receptor blocking drugs in hypertension
Am J Cardiol 53: 12A - 15A, 1984
- 109 Klepzig M., Strauer B.E.
Coronary reserve in spontaneously hypertensive rats: the effect of
blood pressure, hypertrophy and longterm vasodilator therapy
in: Cardiac Adaptation to Hemodynamic Overload, Training and Stress
S. 213 - 219, Dr D. Steinkopff Verlag, 1983
- 110 Koike H., Ito K., Miyamoto M., Nishino H.
Effects of long term blockade of angiotensin converting enzyme with
captopril (SQ 14 149) on hemodynamics and circulating blood volume
in spontaneously hypertensive rats
Hypertension 2(3): 299 - 303, 1980

- 111 Kolloch R.
Vasodilatatoren
in: Therapie mit Antihypertensiva, K.O. Stumpe, Springer Verlag 1983
- 112 Krayenbuehl H.P., Pierce E.C., Agishi T.
Left ventricular dynamics in the dog under chronic pressure load from
coarctation of the aorta
Arch f Kreislaufforsch 56: 1 - 25, 1968
- 113 Laks M.M., Morady F., Swant H.J.C.
Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive
doses of norepinephrine in the dog
Chest 64: 75 - 78, 1973
- 114 Lecarpentier Y.C., Chuck C.H.S., Housmans R.R., e.a.
Nature of load dependance of relaxation in cardiac muscle
Am J Physiol 237(4): H455 - H460, 1979
- 115 Lecarpentier M., Martin Y.
Load dependence of mammalian heart relaxation during cardiac
hypertrophy and heart failure
Am J Physiol 242: H855 - H881, 1982
- 116 Levine H.J., Mc Intyre K.M., Lipana J.G., Bing O.H.L.
Force velocity relations in failing and nonfailing hearts of subjects
with aortic stenosis
Am J Med Sci 259: 79 - 89, 1970
- 117 Limas C.J., Cohn J.N.
Defective calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum in
spontaneously hypertensive rats
Circ Res 25 suppl I: I-62 - I-69, 1977
- 118 Limas C., Limas C.J.
Reduced number of betaadrenergic receptors in the myocardium of
spontaneously hypertensive rats
Biochem Biophys Res Commun 83: 710 - 714, 1978
- 119 Linzbach A.J.
Heart failure from the point of view of quantitative anatomy
Am J Cardiol 5: 370, 1960
- 120 Linzbach A.J.
Structural adaptation of the heart in hypertension and the physical
consequences
in: The Heart in Hypertension, ed: E.E. Strauer, pp. 243 - 250,
Springer Verlag Heidelberg, Berlin, New York, 1981
- 121 Little R.C., Wead W.E.
Diastolic viscoelastic properties of active and quiescent cardiac
muscle
Am J Physiol 221(4): 1120 - 1125, 1971
- 122 Ljung E., Ablad B., Drews L., Fellenins E.
Antihypertensive effect of metoprolol in spontaneously hypertensive rat
Clin Sci Mol Med 51: 443 - 445, 1976

- 123 Lomprie A.M., Schwartz K., d'Albis A., Lacombe G., e.a.
Myosin isoenzyme redistribution in chronic heart overload
Nature 282: 105 - 107, 1979
- 124 Luisada A.A., Weiss M.
Experiments on the diastolic and resting lengths of cardiac strips
Am J Physiol 176: 123 - 129, 1954
- 125 Lund D.D., Twietmeyer T.A., Schmid P.G., Tomanek R.J.
Independant changes in cardiac muscle fibers and connective tissue
in rats with spontaneous hypertension
Cardiovasc Res 13: 39 - 44, 1979
- 126 Lundin S., Friberg P., Hallbäck-Nordlander M.
Left ventricular hypertrophy improves cardiac performance in
spontaneously hypertensive rats
Acta Physiol Scand 114: 321 - 328, 1982
- 127 Lundin S.A., Hallbäck-Nordlander M.
Regression of structural cardiovascular changes by antihypertensive
therapy in spontaneously hypertensive rats
Hypertension 2: 11 - 18, 1984
- 128 Maruyama K., Matsubara S., Natori R., e.a.
Connectin, an elastic protein of muscle: characterisation and function
J Biochem 82: 317 - 337, 1977
- 129 Maruyama K., Kimura S., Kuroda S., Handa K.
Connectin, an elastic protein of muscle: its abundance in cardiac
myofibrils
J Biochem 82: 347 - 350, 1977
- 130 Maughan D., Low E., Litten R., Brayden J., Alpert N.
Calcium activated muscle from hypertrophied rabbit hearts:
Mechanical and correlated biochemical changes
Circ Res 44: 279 - 287, 1979
- 131 Mayer S.E.
Effects of catecholamines on cardiac metabolism
Circ Res 34 suppl III: 129 - 135, 1974
- 132 Mc Donald I.G.
Echocardiographic assessment of left ventricular function in aortic
valve disease
Circulation 53: 860 - 864, 1975
- 133 Mc Giff J.C., Quilley C.P.
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model
of human essential hypertension
Circ Res 48: 455 - 463, 1981
- 134 Meerson F.Z.
A mechanism of hypertrophy and wear of the myocardium
Am J Cardiol 15: 755 - 760, 1965

- 135 Meerson F.Z., Kapelko V.J.
The contractile function of the myocardium in two types of cardiac adaptation to a chronic load
Cardiology 57: 183 - 199, 1972
- 136 Michael L.H., Seidel C.L.
Hydralazine: Effect on contraction mechanics of WKY and SHR rat heart muscle
Hypertension 3: 356 - 361, 1981
- 137 Mirsky I., Parmley W.W.
Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart
Circ Res 33: 233 - 243, 1973
- 138 Mirsky I.
Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: mathematical concepts, physiological and clinical considerations. Directions of future research
Prog Cardiovasc Dis 18: 277 - 307, 1977
- 139 Mirsky I., Rankin J.S.
The effects of geometry, elasticity and external pressures on the diastolic pressure volume and stiffness stress relations
Circ Res 44: 601 - 611, 1979
- 140 Mirsky I., Pasipoularides A.
Elastic properties of normal and hypertrophied cardiac muscle
Fed Proc 39: 156 - 161, 1980
- 141 Mirsky I., Laks M.M.
Time course of changes in the mechanical properties of the canine right and left ventricles during hypertrophy caused by pressure overload
Circ Res 46: 530 - 542, 1980
- 142 Mirsky I., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E.
The contractile state as the major determinant in the evolution of left ventricular dysfunction in the spontaneously hypertensive rat
Circ Res 53: 767 - 778, 1983
- 143 Mirsky I., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A.
Mechanical properties of normal and hypertrophied myocardium: Is there a relationship between diastolic and systolic function in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, Hrsg.: N.R. Alpert, S.39 - 56, Raven Press, 1983
- 144 Motz W., Gödel N., Strauer B.E.
The influence of beta-receptor blockade and vasodilatation on myocardial hypertrophy of the spontaneously hypertensive rat
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316 suppl: R43 (abstr.), 1981
- 145 Motz W., Strauer B.E.
Das kardiale Risiko des Hypertonikers
int Welt: 5: 275 - 279, 1982

- 146 Motz W., Floeger M., Ringsgwandl G., Göddel N., Barthoff E., Mazda S., Strauer B.E.
The influence of nifedipine on ventricular function and myocardial hypertrophy
J Cardiovasc Pharmacol 5: 55, 1983
- 147 Motz W., Ippisch R., Ringsgwandl G., Strauer B.E.
The influence of antihypertensive treatment on left ventricular compliance and myocardial stiffness
in: *Cardiac Adaptation to Hemodynamic Overload, Training and Stress* S.364 - 368, Dr.D. Steinkopff Verlag, 1983
- 148 Motz W., Strauer B.E.
Nifedipine in the long term management of hypertensive heart disease
Hypertension 5 suppl II: II 39 - II 44, 1983
- 149 Motz W., Strauer B.E.
Sustained arterial hypertension increases myocardial stiffness in spontaneously hypertensive rats
J Am Coll Cardiol 1: 641 (abstr.), 1983
- 150 Motz W., Ringsgwandl G., Strauer B.E.
Regression of structural cardiovascular changes by antihypertensive therapy: effects on the heart; studies in spontaneously hypertensive rats
Hypertension 6 suppl III: III-133 - III-139, 1984
- 151 Motz W., Strauer B.E.
Prevention of hypertensive hypertrophy by medical therapy: effects on systolic wall stress and systolic function
Bas Res Cardiol: im Druck
- 152 Natarajan G., Bove A.A., Coulson R.L., Carey R.A., Spann J.F.
Increased passive stiffness of short term pressure overload hypertrophied myocardium in cat
Am J Physiol 237: H676 - H680, 1979
- 153 Natsume T., Kardon M.B., Pegram B.L., Frohlich E.D.
Assessment of cardiac performance in regressed left ventricular hypertrophy with captopril in spontaneously hypertensive rats
J Am Coll Cardiol. 5(2): 414 (abstr.), 1985
- 154 Newman W.H., Webb J.G.
Adaptation of left ventricle to chronic pressure overload: response to inotropic drugs
Am J Physiol 238: H134 - H143, 1980
- 155 Nilsson E.
Influence of muscle length on the mechanical parameters of myocardial contraction
Acta Physiol Scand 85: 1 - 23, 1972
- 156 Noble M.
The diastolic viscous properties of cat papillary muscle
Circ Res 40: 288 - 292, 1976
- 157 Okamoto K., Aoki K.
Development of a strain of spontaneously hypertensive rats
Jap Circ J 27: 292 - 293

- 158 Oparil S., Erinoff L., Cutilletta A.F.
Catecholamines, blood pressure, renin and myocardial function in the spontaneously hypertensive rat
Clin Sci Mol Med 51 suppl 3: 455 - 459, 1977
- 159 Oparil S., Cutilletta A.F.
Hypertrophy in the denervated heart: A comparison of central sympatholytic treatment with 6-hydroxydopamine and peripheral sympathectomy with nerve growth factor antiserum
Am J Cardiol 44: 970 - 978, 1979
- 160 Orenstein J., Hogan D., Bloom S.
Surface cables of cardiac myocytes
J Mol Cell Cardiol 12: 771 - 780, 1980
- 161 Pagani E.D., Julian F.J.
Rabbit papillary muscle myosin isoenzymes and the velocity of muscle shortening
Circ Res 54: 586 - 594, 1984
- 162 Page E., Salomon A.K.
Cat heart muscle in vitro: I. Cell volumes and intracellular concentrations in papillary muscle
J Gen Physiol 44: 327 - 344, 1961
- 163 Panidis I.P., Kotler M.N., Ren J., Mintz G., e.a.
Development and regression of left ventricular hypertrophy
J Am Coll Cardiol 3: 1309 - 1320, 1984
- 164 Pannier J.L.
Contractile state of papillary muscles obtained from cats with moderate right ventricular hypertrophy
Arch Int Physiol Biochem 79: 743 - 752, 1971
- 165 Parmley W.W., Chuck L., Sonnenblick E.H.
Relation of Vmax to different models of cardiac work
Circ Res 30: 34 - 43, 1972
- 166 Pasipoularides A., Mirsky I., Hess O.M., Kravenbuehl H.P.
Incomplete relaxation and passive diastolic properties in man
Circulation 61+62 suppl III: III-205 (abstr.), 1980
- 167 Patton H.S., Page E.W., Ogden E.
The results of nephrectomy on experimental renal hypertension
Surg Gynecol Obstet 76: 494 - 497, 1943
- 168 Pearlman E.S., Weber K.T., Janicki J.S., Pietra G.G., Fishman A.P.
Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart
Lab Invest 46: 158 - 164, 1982
- 169 Pegram B.L., Sesoko S., Ishise S., Frohlich E.D.
Differential effects of antihypertensive drugs on systemic and regional hemodynamics and myocardial mass
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, ed: N.R. Alpert, pp.631 - 636, Raven Press, 1983

- 170 Peterson K.L., Ricci D., Tsuji J., Sasayama S., Ross J.
Evaluation of chamber and myocardial compliance in pressure overload hypertrophy
Eur J Cardiol 7 (suppl): 195 - 211, 1978
- 171 Peterson K.L., Tsuji J., Johnson A., Di Donna J., Lewinter M.
Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy
Circulation 58: 77 - 89, 1978
- 172 Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Frohlich E.D.
Validity of an indirect tail cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats
J Lab Clin Med 78: 957 - 962, 1971
- 173 Pfeffer M.A., Frohlich E.D.
Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and spontaneously hypertensive rats
Circ Res 32+33 suppl I: I-28 - I-38, 1973
- 174 Pfeffer M.A., Pfeffer J.M., Frohlich E.D.
Hemodynamics of the spontaneously hypertensive rats: effect of isoproterenol
Proc Soc Exp Biol Med 145: 1025 - 1030, 1974
- 175 Pfeffer M.A., Pfeffer J.M., Frohlich E. D.,
Pumping ability of the hypertrophying left ventricle of the spontaneously hypertensive rat
Circ Res 38: 423 - 429, 1976
- 176 Pfeffer M.A., Pfeffer J.M., Weiss A.K., Frohlich E.D.
Development of SHR hypertension and cardiac hypertrophy during prolonged beta blockade
Am J Physiol 232(6): H639 - H644, 1977
- 177 Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Fishbein M.C., Frohlich E.D.
Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rat
Am J Physiol 237(4): H461 - H468, 1979
- 178 Pfeffer J., Pfeffer M., Fletcher P., Braunwald E.
Alterations of cardiac performance in rats with established spontaneous hypertension
Am J Cardiol 44: 994 - 998, 1979
- 179 Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Mirsky I., Braunwald E.
Regression of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat
Proc Natl Acad Sci USA 79: 3310 - 3314, 1982
- 180 Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Fletcher P., Fishbein M.C., Braunwald E.
Favorable effects of therapy on cardiac performance in SHR
Am J Physiol 242: H776 - H784, 1982

- 181 Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E.
Development of left ventricular dysfunction in the female spontaneously hypertensive rat
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, Hrsg.: N.R. Alpert, S.73 - 84, Raven Press, 1983
- 182 Podolsky R.J.
Maximum sarcomere length for contraction of isolated myofibrils
J Physiol (Lond) 170: 110 - 123, 1964
- 183 Pringle J.W.S.
Arthropod muscle
in: Structure and Function of Muscle, Ed. 1, 2. Aufl., Hrsg.: G. Borne S.491 - 541, New York Academic Press, 1972
- 184 Reichel H.
The effect of isolation on myocardial properties
Bas Res Cardiol 71: 1 - 16, 1976
- 185 Richardson P.J., Monaghan M.
The role of echocardiography in the assessment of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension
in: The Therapeutics of Hypertension, Hrsg.: J.I.S. Robertson, G.W. Pickering, A.D.S. Caldwell, S. 213 - 223, Royal Society of Medicine, London, 1980
- 186 Ricksten S.-E., Yao T., Thoren P.,
Peripheral and central vascular compliance in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats
Acta Physiol Scand 112: 169 - 177, 1981
- 187 Ring W.S., Bache R.J., Anderson R.W.
The effects of hypertrophy on the diastolic mechanics of the left ventricle during chronic pressure overload
Circulation 57+58 suppl II: 158 (abstr.), 1978
- 188 Rona G., Chappel C.T., Palazs T., Gaudry R.
An infarctlike myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in rat
Arch Path 67: 443 - 455, 1959
- 189 Russell Snow T., Bressler P.B.
Oxygen sufficiency in working rabbit papillary muscle at 25 C
J Mol Cell Cardiol 9: 595 - 604, 1977
- 190 Sahai K., Spieckermann P.G.
Effects of reserpine and propranolol on anoxia induced enzyme release from the isolated, perfused guinea pig heart
Arch Pharmacol 291: 123 - 130 (1975)
- 191 Safar M.E., Lehner J.P., Vincent M.J., e.a.
Echocardiographic dimensions in borderline and sustained hypertension
Am J Cardiol 44: 930 - 935, 1979

- 192 Saragoca M.A., Tarazi R.C.
Left ventricular hypertrophy in rats with renovascular hypertension.
Alterations in cardiac function and adrenergic responses
Hypertension 3 (suppl II): II-171, 1981
- 193 Saragoca M.A., Tarazi R.C.
Impaired cardiac contractile response to isoproterenol in the
spontaneously hypertensive rat
Hypertension 3: 380 - 385, 1981
- 194 Sasayama S., Ross J., Franklin D., Eloor C.M., e.a.
Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload
Circ Res 38: 172 - 178, 1976
- 195 Sasayama S., Franklin D., Ross J.
Hyperfunction with normal inotropic state of hypertrophied left
ventricle
Am J Physiol 232(4): H418 - H425, 1977
- 196 Scherlag B.J., Bartlestone H.J., Wyte S.R., Hoffman B.F.
Variable diastolic ventricular compliance: a general property of
mammalian cardiac muscle
Nature (Lond) 209: 1246 - 1248, 1966
- 197 Schlant R.C., Felner J.M., Heymsfield S.G., Gilberg C.A., e.a.
Echocardiographic studies of left ventricular anatomy and function in
essential hypertension
Cardiovasc Med 2: 477 - 491, 1977
- 198 Schlant R.C., Felner J.M., Blumenstein B.A.
Echocardiographic documentation of regression of left ventricular
hypertrophy in patient treated for essential hypertension
Eur Heart J 3 (suppl A): 171 - 175, 1982
- 199 Schneider A. Strauer B.E.
Cross bridge mechanics in the heart muscle of spontaneously
hypertensive rats
in: The Heart in Hypertension, Hrsg.: B.E. Strauer, S. 143 - 152,
Springer Verlag, 1981
- 200 Schollmeyer P.
Arterielle Hypertonie
in: Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie
Herausg.: H. Roskamm, H. Reindell, Springer Verlag 1982
- 201 Schwartz A., Sordahl L.A., Entman M.L., e.a.
Abnormal biochemistry in myocardial failure
in: Congestive Heart Failure, Hrsg.: P.T. Mason, Yorke Medical Books
New York, 1976
- 202 Schwartz K., Lecarpentier Y., Martin J.L., Lompre A.M., e.a.
Myosin isoenzymic distribution correlates with speed of myocardial
contraction
J Mol Cell Cardiol 13: 1071 - 1075, 1981
- 203 Sen S., Tarazi R.C.
Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats
Circ Res 35: 775 - 781, 1974

- 204 Sen S., Tarazi R.C., Bumpus F.M.
Cardiac hypertrophy and antihypertensive therapy
Cardiovasc Med 11: 427 - 433, 1977
- 205 Sen S., Bumpus F.M.
Collagen synthesis in development and reversal of cardiac hypertrophy
in spontaneously hypertensive rats
Am J Cardiol 44: 954 - 958, 1979
- 206 Sen S., Tarazi R.C.
Effect of converting enzyme inhibitor on myocardial hypertrophy in
spontaneously hypertensive rats
Hypertension 2: 169 - 176, 1980
- 207 Sen S., Tarazi R.C., Bumpus F.M.
Reversal of cardiac hypertrophy in renal hypertensive rats:
medical vs. surgical therapy
Am J Physiol 240: H408 - H412, 1981
- 208 Sen S., Tarazi R.C.
Regression of myocardial hypertrophy and influence of adrenergic
system
Am J Physiol 244: H97 - H101, 1983
- 209 Sen S., Hollinger C.
A factor that may initiate myocardial hypertrophy in hypertension
Circulation 68 (suppl III): III-224 (abstr.), 1983
- 210 Serizawa T., Mirsky I., Carabello B.A., Grossman W.
Diastolic myocardial stiffness in gradually developing left
ventricular hypertrophy in dog
Am J Physiol 242: H633 - H637, 1982
- 211 Simon H.
The contractile state of the hypertrophied left ventricular
myocardium in aortic stenosis
Am Heart J 79: 587 - 602, 1970
- 212 Skelton C.L., Sonnenblick E.H.
Heterogeneity of contractile function in cardiac hypertrophy
Circ Res 34+35, suppl II: II-83 - II-96, 1974
- 213 Smith T., Hutchins P.
Central hemodynamics in the developmental stage of spontaneous hyper-
tension in the unanesthetized rat
Hypertension 1: 508 - 517, 1979
- 214 Sonnenblick E.H., Ross J., Covell J.W., Braunwald E.
Alterations in resting length-tension relations of cardiac muscle
induced by changes in contractile force
Circ Res 19: 980 - 988, 1966
- 215 Sonnenblick E.H., Parmley W.W.
The contractile state of the heart as expressed by force-velocity
relations
Am J Cardiol 23: 488 - 503, 1969

- 216 Sonnenblick E.H., Skelton C.L.
Reconsideration of the ultrastructural basis of cardiac length-tension relationship
Circ Res 35: 517 - 526, 1974
- 217 Sordahl L.A., Mc Collum W.B., Wood W.B., e.a.
Mitochondrial and sarcoplasmic reticulum function in cardiac hypertrophy and failure
Am J Physiol 224: 497 - 502, 1973
- 218 Spann J.F., Buccino R.A., Sonnenblick E.H., Braunwald E.
Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure
Circ Res 11: 341 - 354, 1967
- 219 Spann J.F., Covell J.W., Echberg D.L., Sonnenblick E.H. Braunwald E.
Contractile performance of the hypertrophied and chronically failing cat ventricle
Am J Physiol 223: 1150 - 1157, 1972
- 220 Spann J.F., Eboe A.A., Natarajan G., Kreulen T.
Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis
Circulation 62: 576 - 582, 1980
- 221 Spann J.F.
Contractile and pump function of the pressure overloaded heart in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, ed: N.R. Alpert, pp.19 - 38, Raven Press, 1983
- 222 Spech M., Ferrario C.M., Tarazi R.C.
Cardiac pumping ability following reversal of hypertrophy and hypertension in spontaneously hypertensive rats
Hypertension 2: 75 - 82, 1980
- 223 Strauer B.E.
Dynamik, Koronardurchblutung und Sauerstoffverbrauch des normalen und kranken Herzens
S. Karger Verlag, Basel 1975
- 224 Strauer B.E.
Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease
Am J Physiol 44: 999 - 1006, 1979
- 225 Strauer B.E.
Das Hochdruckherz
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1979
- 226 Strauer B.E.
Hypertonie und Herzfunktion
Triangel 20/4: 107 - 120, 1981
- 227 Strauer B.E.
Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: Role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve
Am J Cardiol 44: 730, 1979

- 228 Strauer B.E., Motz W., Bürger S.
Myocardial and metabolic consequences of development and regression of cardiac hypertrophy in chronic heart disease
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, Hrsg.: N.R. Alpert, S.653 - 672, Raven Press, 1983
- 229 Strauer B.E., Klepzig M., Motz W.
Linksherzhypertrophie: Rückbildung unter antihypertensiver Therapie
Münch Med Wschr 126: 1339 - 1344, 1984
- 230 Stumpe K.O.
Beta-adrenerge Rezeptorenblocker
in: Therapie mit Antihypertensiva, K.O. Stumpe, Springer Verlag, 1983
- 231 Takahashi M., Sasayama S., Kawai C., Kotoura H.
Contractile performance of the hypertrophied ventricle in patients with systemic hypertension
Circulation 62: 116 - 126, 1980
- 232 Tarazi R.C., Levy
Cardiac responses to increased afterload
Hypertension 4 (suppl II): II-8 - II-18, 1982
- 233 Tarazi R.C., Sen S., Saragoca M
The multifactorial role of catecholamines in hypertensive cardiac hypertrophy
Europ Heart J 3 (suppl A): 103 - 110, 1982
- 234 Tarazi R.C.
Pathophysiology of essential hypertension: Role of the autonomic nervous system
Am J Med 17: 2 - 8, 1983
- 235 Tarazi R.C., Sen S., Fouad F.M., Wicher P.
Regression of myocardial hypertrophy: Conditions and sequelae of reversal in hypertensive heart disease
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, Hrsg.: N.R. Alpert, S.637 - 652, Raven Press, 1983
- 236 Trippodo N.C., Frohlich E.D.
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man and rat
Circ Res 48: 309 - 319, 1981
- 237 Tse J., Powell J.R., Baste C.A., Priest R.E., Kuo J.F.
Isoproterenol induced cardiac hypertrophy: Modifications in characteristics of beta-adrenergic receptor, adenylate-cyclase and ventricular contraction
Endocrinology 105: 246 - 255, 1979
- 238 Tubau J.F., Wikman-Coffelt J., Szlachcic J., Sievers R., Parmley W.
Left ventricular hypertrophy reversal: beneficial or deleterious ?
J Am Coll Cardiol 5(2): 414 (abstr.), 1985
- 239 Überla K.,
Biomathematik
Druck: Scherer KG, München, 1976

- 240 Varley K.G., Dhalla N.S.
Excitation-concentration coupling in heart: XII. Intracellular calcium transport in isoproterenol induced myocardial necrosis
Exp Mol Pathol 19: 94 - 105, 1973
- 241 Vliengels A., Carmeliet E.
Hypoxia increases potassium efflux from mammalian myocardium
Experientia 32: 483 - 484, 1976
- 242 Weber E.
Grundriß der biologischen Statistik
Stuttgart 1972
- 243 Weisfeldt M.L., Loeven W.A., Shock N.W.
Resting and active mechanical properties of trabeculae carneae from aged male rats
Am J Physiol 220(6): 1921 - 1927, 1971
- 244 Wikstrand J., Trimarco B., Buzzetti G.
Increased cardiac output and lowered peripheral resistance during metoprolol treatment
Acta Med Scand 672: 105 - 110, 1983
- 245 Williams J.F., Potter R.D.
Normal contractile state of hypertrophied myocardium after pulmonary artery constriction in the cat
J Clin Invest 54: 1266 - 1272, 1974
- 246 Williams J.F., Deiss W.P.
Collagen response and passive elastic properties during development of cardiac hypertrophy
Circulation 57+58 suppl III: II-122(abstr.), 1978
- 247 Williams J.F., Potter R.D.
Passive stiffness of pressure induced hypertrophied cat myocardium
Circ Res 49: 211 - 215, 1981
- 248 Williams J.F., Potter R.D., Mathew B.
Time dependency of myocardial mechanical performance after pulmonary artery banding in cats
in: Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, Hrsg.: N.R. Alpert, S.271 - 280, Raven Press, 1983
- 249 Wisenbaugh T., Allen P., Cooper G., Beller G., Carabello G.
Contractile function, myosin ATPase activity and isoenzymes in the hypertrophied pig left ventricle after a chronic progressive pressure overload
Circ Res 53: 332 - 341, 1983
- 250 Wisenbaugh T., Cooper G., Bahinsky T., Hoaser S., Spann J.
Rapid reversal of contractile dysfunction but persistent hypertrophy after removal of pressure overload in the cat right ventricle
Circulation 67+68 suppl III: III-308 (abstr.), 1983

- 251 Yamori Y.
Contribution of cardiovascular factors to the development of
hypertension in spontaneously hypertensive rats
Jap Heart J 15: 194 - 196, 1974
- 252 Yamori Y., Mori Ch., Toshihazu N.
Cardiac hypertrophy in early hypertension
Am J Cardiol 44: 964 - 969, 1979
- 253 Yamori Y., Tarazi R.C., Ooshima K.
Effect of beta-receptor blocking agents on cardiovascular structural
changes in spontaneous and noradrenaline induced hypertension in rats
Clin Sci 59: 457s - 460s, 1980
- 254 Zak R., Kizu A., Bugaisky L.
Cardiac hypertrophy: Its characteristics as a growth process
Am J Cardiol 44: 941 - 945, 1979

Lebenslauf

Am 22. April 1959 wurde ich als Sohn des Bauingenieurs Ernst Ippisch und seiner Ehefrau Christiane Ippisch in Murnau geboren. Von 1965 bis 1967 besuchte ich die katholische Volksschule Murnau und wechselte 1967 in die Gemeinschaftsschule Murnau. 1969 trat ich in das math. nat. Gymnasium Murnau ein und legte 1978 die Abiturprüfung ab. Im selben Jahr begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität München, welches ich 1985 mit dem dritten Staatsexamen abschloß. Im Juni 1985 erhielt ich die Approbation als Arzt und leiste seit November 1985 Zivildienst als Arzt in der Neurologischen Klinik der Universität München im Klinikum Großhadern.

